

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Diplomová práce

Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 2.

Osmolality of parenteral preparations. Parenteral mixtures 2.

Kateřina Šticová

2013

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Kateřina Šticová

Poděkování

Děkuji Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za ochotu a čas mně věnovaný při vedení této diplomové práce a také za cenné rady a pomoc při zpracování diplomové práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Seznam zkratk a symbolů	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část	11
6.1	Osmotický tlak a osmóza	11
6.1.1	Měření osmotického tlaku	12
6.2	Osmotická koncentrace	13
6.2.1	Osmolalita.....	15
6.2.2	Osmolarita.....	16
6.3	Elektrolytové roztoky.....	18
7	Experimentální část.....	21
7.1	Použité suroviny.....	21
7.2	Použité přístroje	21
7.3	Použité metody.....	21
7.3.1	Příprava roztoků.....	21
7.3.2	Měření hustoty	23
7.3.3	Měření osmolality	24
7.4	Zpracování výsledků	25
7.4.1	Převody koncentrací	25
7.4.2	Odhad molálního objemu látky.....	26
7.4.3	Odhad měrného specifického objemu látky.....	27
7.4.4	Výpočet molálního osmotického koeficientu	27
7.4.5	Odhad osmolarity.....	28
8	Výsledky	29
9	Diskuse.....	47

9.1	Převody koncentrací	48
9.2	Odhad molálního a měrného specifického objemu	50
9.3	Osmotická koncentrace	53
10	Závěry	56
11	Použitá literatura	58

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Kateřina Šticová

Název diplomové práce: Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi 2.

V této diplomové práci byly studovány vlastnosti směsí izotonických roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného v různých poměrech. Byla měřena hustota a osmolalita roztoků. Průměrná hodnota hustoty při 20 °C byla využita pro převody mezi molalitou a molaritou a osmolalitou a osmolaritou a pro odhady molálního a měrného specifického objemu rozpuštěné látky. Výsledky pro směsi byly porovnány s výsledky pro roztoky chloridu sodného a mléčnanu sodného. Z výsledků vyplynulo, že vlastnosti směsí jsou ovlivněny jejich složením, zejména obsahem silného elektrolytu chloridu sodného.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Department of Pharmaceutical Technology
Consultant:	Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D
Student:	Kateřina Šticová
Title of Thesis:	Osmolality of parenteral preparations. Parenteral mixtures 2.

In this work, the properties of the mixtures of isotonic solutions of sodium chloride and sodium lactate in various proportions were studied. Density and osmolality of the solutions was measured. The average density at 20°C was used for the conversion between molality and molarity and between osmolality and osmolarity, and to estimate the molal volume and the partial specific volume of the solute. The results for the mixtures were compared with the results for solutions of sodium chloride and sodium lactate. The results showed that the properties of the mixtures are affected by their composition, especially by the content of strong electrolyte sodium chloride.

3 Zadání

Cílem této diplomové práce bylo v teoretické části zpracovat literární přehled zaměřený na osmotické vlastnosti infuzních roztoků. Dílčím úkolem bylo prezentovat využití elektrolytových roztoků, zejména Ringerova roztoku a Ringer-laktátového roztoku v infuzní terapii.

V experimentální části byly pracovní úkoly specifikovány následovně:

- 1) Připravit roztoky mléčnanu sodného v molální a molární koncentraci v rozmezí 10-200 mmol/kg resp. mmol/l.
- 2) Připravit směsi izotonických roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného v zadaných poměrech.
- 3) Změřit hustotu a osmolalitu připravených roztoků.
- 4) Využít průměrnou hustotu měřenou při 20°C k převodům mezi látkovými koncentracemi a k odhadu molálního objemu a měrného specifického objemu rozpuštěných látek v roztocích.
- 5) Pomocí metod USP 35 odhadnout osmolaritu roztoků.
- 6) Posoudit vliv složení směsí izotonických roztoků na jejich vlastnosti (osmolalitu, molální objem, měrný specifický objem).

4 Seznam zkratek a symbolů

c	mmol/l	molarita
C	g/ml	koncentrace rozpuštěné látky
c_{os}	mosmol/l	osmolarita
f		převodní faktor
h_c	g/ml	hustota molárního roztoku
h_m	g/ml	hustota molálního roztoku
h_v	g/ml	hustota vody
K_K	$K \cdot kg \cdot mol^{-1}$	kryoskopická konstanta
m	mmol/kg	molalita
M_0	g	hmotnost navážky látky
M_c	g	hmotnost molárního roztoku
M_m	g	hmotnost molálního roztoku
M_{NaCl}	g	hmotnost chloridu sodného
M_{NaL}	g	hmotnost roztoku laktátu
m_{os}	mosmol/kg	osmolalita
M_v	g	hmotnost vody
M_w	g/mol	molekulová hmotnost
n		počet částic
$NaCl$		chlorid sodný
NaL		mléčnan sodný
rh_c		relativní hustota molárního roztoku
rh_m		relativní hustota molálního roztoku
SD		směrodatná odchylka
V_0	ml	objem rozpuštěné látky
V_c	ml	objem molárního roztoku
V_g	ml/g	měrný specifický objem látky
V_m	ml	objem molálního roztoku
V_{mol}	ml/mol	molální objem látky
V_v	ml	objem vody
ΔT	$^{\circ}C$	snížení bodu tuhnutí
Φ		molální osmotický koeficient

5 Úvod

Parenterální přípravky (parenterália) jsou léčivé formy určené k podání injekcí, infuzí nebo implantací do lidského nebo zvířecího těla.¹ Lidské tělo si pomocí speciálních regulačních mechanismů udržuje stálou rovnováhu mezi extracelulární a intracelulární tekutinou. Tato rovnováha je přímo ovlivněna osmotickým tlakem.²

Proto je důležité, aby parenterální přípravky, zvláště velkoobjemové infuze, byly z hlediska osmotického tlaku shodné s tělesnými tekutinami a nevyvolávaly nadměrný přestup vody z důvodu velkých rozdílů koncentrace.

K přesnějšímu popisu míry osmotických vlivů roztoku po aplikaci do organismu se používá vyjádření pomocí osmotické koncentrace v osmolech, tj. osmolalita m_{os} (mosmol/kg) a osmolarita c_{os} (mosmol/l). Tyto hodnoty osmotické koncentrace jsou ovlivněny počtem částic v roztoku a také interakcemi částic jednotlivých látek ve směsi. V experimentální části jsem se proto zaměřila na změny vlastností parenterálních roztoků vzniklých smísením izotonických roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného.

Pro porovnání rozdílů mezi experimentálně zjištěnou osmolalitou a odhadnutou osmolaritou jsem využila postupy uvedené v americkém lékopise USP.³

6 Teoretická část

Parenterální infuze svým složením a objemem přímo ovlivňují rovnováhu mezi intracelulární a extracelulární tekutinou. Pro regulaci homeostázy organismu má zásadní význam osmotický tlak. Mechanismy hlídající tuto rovnováhu jsou citlivé na výkyvy osmotické koncentrace. Osmotická síla určuje fyziologickou přijatelnost parenterálních roztoků.⁴ Proto se této problematice věnuji ve své diplomové práci podrobněji.

6.1 Osmotický tlak a osmóza

Stěny buněk v lidském těle mají charakter polopropustné membrány. Většinou jsou volně prostupné pro molekuly vody, zatímco molekuly nebo ionty látek neprostupují. Pokud jsou polopropustnou membránou odděleny dva prostory o různé koncentraci látek, dochází k pronikání molekul vody do koncentrovanější části s cílem vyrovnat tyto rozdíly. Tento typ difuze se nazývá osmóza. Osmotický tlak je dán působením částic rozpuštěné látky na polopropustnou membránu. Je definován jako potencionální tlak, kterým by bylo nutné působit proti difuzi vody, aby se zabránilo jejímu pronikání do roztoku. Obrazně lze osmotický tlak chápat jako míru pronikání rozpouštědla difuzí do roztoku.¹

Osmotický tlak závisí na počtu částic rozpuštěné látky v roztoku (tj. neionizované molekuly, ionty, makromolekuly, agregáty), ne na jejich chemické povaze.²

V průměru přispívá každá částice v roztoku k osmotickému tlaku stejnou měrou. Větší částice mají větší hmotnost M než částice malé, ale pohybují se menší rychlostí v , zatímco menší částice se pohybují rychlostí v vyšší. Proto energie, kterou každá částice působí na membránu je přibližně rovnocenná pro všechny velikosti částic v roztoku.⁴

$$k = \frac{M \cdot v^2}{2} \tag{1}$$

k je kinetická energie částice, M a v jsou popsány výše.

Osmotický tlak je také ovlivněn disociací látky.²

V případě ideálního roztoku, kde se nevyskytují žádné interakce mezi částicemi rozpuštěné látky a částicemi rozpouštědla, mimo tvorby hydrátového obalu, je osmotický tlak přímo úměrný molalitě roztoku. V reálných roztocích je však potřeba brát v úvahu interakce částic: ³

$$\pi = \frac{h \cdot R \cdot T}{1000} \cdot \sum n \cdot m \cdot \Phi \quad (2)$$

π je osmotický tlak, h hustota roztoku, R univerzální plynová konstanta, T teplota, n počet částic vzniklých disociací látky, m molalita roztoku, Φ molální osmotický koeficient.

Molální osmotický koeficient Φ (bezrozměrný) vyjadřuje míru interakcí mezi částicemi rozpuštěných látek, tedy odchylku od chování ideálního roztoku. Jeho hodnota závisí na koncentraci roztoku, s rostoucí koncentrací klesá. ³

Osmotický tlak má jako koligativní veličina aditivní charakter. Je-li v jednom roztoku rozpuštěno více látek, které se navzájem neovlivňují, rovná se výsledný osmotický tlak součtu příspěvku jednotlivých rozpuštěných látek. ¹

6.1.1 Měření osmotického tlaku

Přímé měření osmotického tlaku je obtížné. Ke stanovení osmotického tlaku a osmolality se využívá koligativních vlastností roztoku, které závisí pouze na počtu částic v roztoku, tj. osmotický tlak, snížení tlaku páry nad roztokem, zvýšení teploty varu roztoku, snížení teploty tuhnutí roztoku. ^{1, 4} Nejvíce využívané je měření snížení teploty tuhnutí roztoku ΔT (kryoskopie), ¹

$$\Delta T = T_0 - T \quad (3)$$

kde ΔT je snížení teploty tuhnutí, T_0 je teplota tuhnutí čistého rozpouštědla a T je teplota na začátku tuhnutí roztoku, kdy se v roztoku tvoří první krystalky rozpouštědla. Snížení teploty tuhnutí roztoku je přímo úměrné koncentraci roztoku. ¹

V praxi se metody kryoskopie využívají pro měření osmolality.

Pro roztoky o známé molalitě můžeme využít rovnici: ⁵

$$\Delta T = K_k \cdot i \cdot m \quad (4)$$

kde i je Van't Hoffův koeficient, K_k kryoskopická konstanta (pro vodu $K_k = 1,86 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$) ^{5,6} a m (mol/kg) molalita roztoku.

Van't Hoffův koeficient i popisuje vliv interakcí mezi jednotlivými částicemi roztoku na výsledný osmotický tlak. U téměř ideálních roztoků neelektrolytů $i = 1$.¹ U elektrolytů je ovlivněn typem soli.⁷ U silných elektrolytů, u kterých se předpokládá úplná disociace, je vyjádřen počtem iontů vzniklých při rozpouštění (pro chlorid sodný $i = 2$). V případě neúplné disociace, např. při vyšší koncentraci nebo u slabých elektrolytů (např. mléčnan sodný), je Van't Hoffův koeficient i ovlivněn stupněm disociace látky v roztoku. Hodnota koeficientu je nižší než počet částic vzniklých disociací, s rostoucí koncentrací klesá.^{5,7}

6.2 Osmotická koncentrace

Obsah rozpuštěné látky v roztoku můžeme popsat pomocí dvou termínů látkové koncentrace.⁵ Molální koncentrace m (molalita) udává počet molů rozpuštěné látky v 1 kg rozpouštědla (mol/kg). Molární koncentrace c (molarita) udává počet molů rozpuštěné látky v 1 litru roztoku (mol/l).

Protože se objem rozpouštědla u molárních roztoků mění v závislosti na objemu rozpuštěné látky, jednomolální roztok je zředěnější než jednomolární roztok.^{4,5}

K přesnějšímu popisu míry osmotických vlivů roztoku po aplikaci do organismu se používá vyjádření pomocí osmotické koncentrace v osmolech. Jeden osmol značí roztok, který obsahuje jeden osmoticky aktivní mol rozpuštěné látky neelektrolytu.^{2,3} Hmotnost látky v takovém roztoku odpovídá u neelektrolytů molekulové hmotnosti látky, u elektrolytů záleží na míře disociace látky. U silných elektrolytů, např. chlorid sodný, který je kompletně disociovaný, hmotnost látky v roztoku o osmotické koncentraci 1 osmol odpovídá přibližně polovině molekulové hmotnosti, protože chlorid sodný disociuje za vzniku dvou částic.^{3,4} Při zvyšující se koncentraci roste

vliv interakcí mezi jednotlivými částicemi v roztoku, které snižují celkový osmotický efekt.

Osmotická koncentrace roztoku se vyjadřuje jako osmolalita m_{os} , tj. počet osmolů rozpuštěné látky v jednom kg rozpouštědla (osmol/kg) nebo osmolarita c_{os} , tj. počet osmolů rozpuštěné látky v jednom litru roztoku (osmol/l).⁴ V praxi se často využívá jednotka mosmol/kg resp. mosmol/l. Termíny osmolalita a osmolarita jsou často zaměňovány a používány nesprávně. Osmolalitu lze experimentálně změřit, osmolaritu nikoli. Při užití termínu osmolarita není vždy jasné, zda byla vypočítána a pokud ano, tak kterou metodou, či zda je výraz použit nesprávně. U roztoků s vyšší koncentrací se osmolalita a osmolarita můžou výrazně lišit.⁴

Rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou krevní plasmy je velmi malý, přibližně 1,0 mosmol při 37°C. Osmolarita tělních tekutin je uváděna v rozmezí 275-295 mosmol/kg. Za běžnou hodnotu osmolality séra je považováno 285 mosmol/kg, avšak hodnota se může lišit v závislosti na zdroji.⁴

Pokud se osmolalita séra zvyšuje v důsledku deficitu vody, mohou se objevit některé z následujících příznaků: žízeň, suchost sliznic, slabost, měkká kůže, nad 330 mosmol/kg dezorientace, posturální hypotenze, těžká slabost, mdloby, změny CNS, kóma. Naopak při snižování osmolality séra při nadbytku vody se může vyskytnout bolest hlavy, malátnost, slabost, dezorientace, křeče, pod 233 mosmol/kg záchvaty, strnulost, bezvědomí.⁴

Roztok chloridu sodného (NaCl) o koncentraci 0,9% (0,154 mosmol/kg resp. mosmol/l) je považován za izotonický s tělními tekutinami, tj. osmotický tlak tělních tekutin je hodnocen jako odpovídající osmotickému tlaku 0,9% NaCl. Roztoky s různou osmotickou silou jsou v porovnání s osmotickými hodnotami séra v těle označeny jako hypertonické (vyšší osmotický tlak) nebo hypotonické (nižší osmotický tlak). Tělní mechanismy zabraňují výkyvům osmotické síly větším než 1%.⁴

Nadměrná infuze hypertonického roztoku může vést k mnoha komplikacím, např. intracelulární dehydratace, osmotická diuréza, ztráta vody a elektrolytů, tromboflebitida, srdeční infarkt nebo mozková mrtvice, obecně dehydratace až

bezvědomí.⁴ Naproti tomu nadměrná infuze hypotonického roztoku může způsobit otok červených krvinek vedoucí až k hemolýze, invazi vody do tělních buněk způsobující intoxikaci vodou s otoky a křeče.⁴ Nevhodná je také nadměrná aplikace izotonického roztoku, vede ke zvýšení objemu extracelulární tekutiny, což může vyústit v oběhové přetížení.⁴

6.2.1 Osmolalita

Osmolalitu m_{os} (osmol/kg) můžeme zjistit měřením snížení teploty tuhnutí roztoku ΔT (kryoskopie).^{3, 8}

Měření se provádí na osmometru. Osmometr se skládá z chladicí komůrky, ze systému pro měření teploty (termistor) a zařízení pro míchání vzorku. Vzorek roztoku je v chladicí komoře podchlazen a zvukovým signálem se indukuje mrznutí. Vzorek se zahřívá na hodnotu bodu tuhnutí/tání. Pomocí termistoru je snímána teplota vzorku. V závislosti na typu osmometru se na displeji objeví hodnota osmolality v miliosmolech a/nebo teplota tuhnutí vzorku.⁴

Odhad osmolality m_{os} (mosmol/kg) pomocí měření snížení teploty tuhnutí je dán vztahem:⁸

$$m_{os} = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \quad (5)$$

Hodnota 1,86 je vyjádření kryoskopické konstanty K_k ($\text{K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$) pro vodu (hodnota pro ideální jednomolální roztok neelektrolytu).⁴ Jeden osmol látky přidaný k jednomu kg vody přispívá k osmotickému tlaku roztoku a tím také k osmolalitě a snižuje teplotu tuhnutí o $1,86^\circ\text{C}$.³

Izotonické roztoky mají stejné koligativní vlastnosti, vykazují i stejné kryoskopické hodnoty.⁶ Podle kryoskopických měření začínají mrznout při teplotě $-0,52^\circ\text{C}$ (0,9% roztok chloridu sodného $\Delta T = 0,52^\circ\text{C}$). Hypotonické roztoky mají menší snížení teploty, hypertonické větší než $0,52^\circ\text{C}$.²

Hodnotu osmolality lze také vypočítat teoreticky:^{3, 8}

$$m_{os} = n \cdot m \cdot \Phi \quad (6)$$

kde n značí počet disociovaných částic látky, m molalitu roztoku, Φ molální osmotický koeficient.

6.2.2 Osmolarita

Osmolarita c_{os} je v praxi lépe využitelná než osmolalita m_{os} , protože vyjadřuje osmotickou koncentraci v závislosti na objemu roztoku. Nelze však stanovit měřením, pouze teoreticky vypočítat. V Českém lékopise 2009⁸ je u parenterálních přípravků požadováno označení osmolaritou, metody jejího zjištění už však uvedeny nejsou. Článek popisující způsoby odhadu osmolarity je uveden v americkém lékopise USP 35.³

Tzv. teoretickou osmolaritu je možné odhadnout z molární koncentrace c (mol/kg).³

$$c_{os} = \sum n \cdot c \quad (7)$$

n značí počet disociovaných částic v roztoku.

Tuto rovnici je ovšem možné aplikovat pouze na ideální roztoky, protože nebere v úvahu žádné interakce vznikající mezi jednotlivými částicemi v roztoku. Její hodnota se tedy může od experimentálně zjištěné osmolality m_{os} velmi lišit.

Další metody využívají k odhadu osmolarity experimentálně zjištěné hodnoty osmolality m_{os} .

$$c_{os} = \frac{1000 \cdot m_{os}}{\frac{1000}{h} + \sum M_0 \cdot V_g} \quad (8)$$

Rovnice (8) zahrnuje již zmíněnou hodnotu osmolality m_{os} (mosmol/kg), dále využívá měrný specifický objem látky V_g (ml/g), hustotu roztoku h (g/ml) a navážku látky M_0 (g). Měrný specifický objem rozpuštěné látky vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho gramu látky k roztoku.³

Jiný způsob odhadu osmolarity je pomocí osmolality m_{os} a koncentrace vody v roztoku,³

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - C) \quad (9)$$

kde h (g/ml) je hustota roztoku, C značí koncentraci rozpuštěné látky v roztoku. Pro výpočet je nutné převést hustotu a koncentraci látky na stejné jednotky (g/ml). Výhoda této metody je snadné zjištění potřebných veličin.⁴

Mezi další metody odhadu osmolarity lze zařadit využití molálního objemu látky V_{mol} (ml/mol). Ten lze zjistit experimentálně měřením změny objemu roztoku po přidání jednoho molu látky.⁹ Hodnotu molálního objemu látky je také možné vypočítat z látkových koncentrací roztoku:⁹

$$V_{mol} = \frac{m - c}{m \cdot c} \quad (10)$$

kde m je molalita roztoku, c molarita roztoku.

Výpočet V_{mol} pomocí změřené hustoty roztoku je uveden v kapitole 7.4.2.

Pokud neznáme hodnoty hustoty roztoku lze molální objem také odhadnout z hustoty práškové látky H :⁹

$$V_{mol} \approx \frac{mol}{H} \quad (11)$$

Takto vypočítané hodnoty V_{mol} pro roztoky sacharidů a hydrátů elektrolytů byly ve shodě s experimentálně zjištěnými hodnotami V_{mol} . Výpočet nebyl ale doporučen pro roztoky silných elektrolytů.⁹

Rovnice pro odhad osmolarity pomocí hustoty práškové látky je vyjádřena následujícím vztahem:¹⁰

$$c_{os} = \frac{m_{os}}{1 + m_{os} \cdot \frac{mol}{H}} \quad (12)$$

Pro úplnost přehledu možností odhadu osmolarity ještě doplním možnost převodu mezi osmolalitou a osmolaritou pomocí převodního faktoru f (bezrozměrný).⁹

$$c_{os} = m_{os} \cdot f \quad (13)$$

Převodní faktor lze také využít pro převody mezi molalitou a molaritou (viz. kap. 7.4.1.). Vypočítá se rozdílem hustoty roztoku a navážky látky, číselně tedy odpovídá koncentraci vody použité pro odhad osmolarity v rovnici (9).

Mezi převodním faktorem f a molálním objemem V_{mol} lze definovat vztah:⁹

$$f = h_v \cdot (1 - V_{mol}) \quad (14)$$

kde h_v je hustota vody.

6.3 Elektrolytové roztoky

Infuzní roztoky mají různé využití. Uplatňují se jako náhrada krve, krevních derivátů a tělesných tekutin při jejich velkých ztrátách. Slouží k parenterální výživě, pro doplnění elektrolytů a také jako nosiče léčiv. Roztoky elektrolytů jsou podávány s cílem dosáhnout, popř. udržet, normální osmotický tlak jak v extracelulárním, tak i v intracelulárním prostoru.¹¹ Nejčastěji obsahují chlorid sodný, chlorid draselný, chlorid vápenatý, chlorid hořečnatý, popř. mléčnan, octan nebo jablečnan sodný.¹

Sodík je hlavně extracelulární kation, který je odpovědný za udržování normální hladiny extracelulární tekutiny.¹² Hraje významnou úlohu v neurotransmisí, srdeční elektrofyzilogii a v renálním metabolismu. Draslík jako intracelulární kation má zásadní význam pro přenos nervového vzruchu, svalovou kontrakci a acidobazickou regulaci. Vápník je nezbytný pro normální vedení nervového vzruchu, svalovou aktivitu a krevní koagulaci.¹³ Chlorid je především extracelulární aniont důležitý pro svalovou kontrakci, udržení správné rovnováhy mezi extracelulární a intracelulární tekutinou a acidobazické rovnováhy extracelulární tekutiny.¹²

V Českém lékopise 2009 - Doplněk 2012⁸ je v národní části uvedeno několik elektrolytových roztoků obsahujících mléčnan sodný: Darrowův, Hartmannův a Ringerův s mléčnanem sodným. Dalšími elektrolytovými roztoky jsou Ringerův infuzní roztok a Ringerův infuzní roztok s glukosou. Složení jednotlivých infuzních roztoků je uvedeno v tab. 1 a v tab. 2.⁸ Ringerův infuzní roztok s glukosou vzniká smísením Ringerova infuzního roztoku a zředěného roztoku glukosy v různých poměrech.⁸ Všechny roztoky jsou sterilní, nepyrogenní, izotonické roztoky elektrolytů. Mají podobné složení jako extracelulární tekutina.

Tab.1: Složení lékopisných elektrolytových roztoků

	c_{os}	NaCl	KCl	CaCl ₂	MgCl ₂	NaL
	mosmol/l	g/l				
Ringeri	309	8,60	0,30	0,253	-	-
Ringeri cum natrii lactati	274	6,00	0,30	0,20	-	3,09
Darrowi	314	4,00	2,67	-	-	5,94
Hartmanni	276	6,00	0,40	0,101	0,094	3,03

Tab. 2: Složení lékopisných elektrolytových roztoků a plasmy

	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	laktát
	mmol/l					
plasma ¹⁴	140	4,4	2,4	0,8	105	23-25*
Ringeri	147	4,0	2,3	-	156	-
Ringeri cum natrii lactati	130	4,0	1,8	-	110	27,6
Darrowi	121	36	-	-	104	53
Hartmanni	130	5,4	0,9	1,0	112	27

* vyjádřeno jako obsah HCO₃⁻

Firemní názvy některých infuzních roztoků dodávaných na český trh bohužel nekorespondují s lékopisnými názvy roztoků. Podle ČL 2009 má Hartmannův roztok a Ringer-laktátový roztok podobné složení, ovšem Hartmannův roztok navíc obsahuje hořečnaté ionty. Roztoky dodávané na český trh pod názvem Hartmannův roztok svým složením však odpovídají Ringer-laktátovému roztoku, v některé literatuře jsou oba názvy považovány za synonymní.^{2, 15}

Ringerův roztok má relativně vysoký obsah chloridů, může proto mít mírné okyselující vlastnosti.¹¹ Po infuzi do těla dobře proniká do intersticiálního prostoru.

Je indikován k:^{11, 13}

- obnově ztrát extracelulární tekutiny

- obnově rovnováhy elektrolytů
- obnově acidobazické rovnováhy
- léčbě izotonické dehydratace
- krátkodobému doplnění intravaskulárního objemu
- nosný roztok pro kompatibilní koncentráty elektrolytů a léčiv

Mléčnan sodný obsažený v Ringer-laktátovém roztoku je v těle metabolizován za vzniku bikarbonátu a tím dochází k mírné alkalizaci plazmy. Je dobře distribuován do intersticiálního prostoru. Ringerův roztok s mléčnanem sodným je indikován zejména u pacientů s tendencí k acidóze. Používá se v těchto indikacích: ^{16, 17}

- obnova mimobuněčné tekutiny
- obnova rovnováhy sérových elektrolytů
- regulace nebo udržování acidobazické rovnováhy, případně léčba mírné až střední metabolické acidózy (s výjimkou laktátové acidózy)
- krátkodobá náhrada objemu (případně v kombinaci s koloidním roztokem) v případě hypovolemie nebo hypotenze
- izotonická a hypotonická dehydratace
- nosný roztok pro koncentráty elektrolytů a kompatibilní léčiva

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Natrii lactatis solutio (Purac Biochem), atest Ardepharma a.s., Ševětín, obs. 60,61% natrii lactatis

Natrii chloridum, Ph.Eur.0.5 (ČL 2005), Dr.Kulich Pharma, s.r.o., HK

Ultračistá voda, Faf UK, HK

7.2 Použité přístroje

Automatický hustoměr DMA 4100 M, Anton Paar GmbH, Rakousko

Automatický semi-mikroosmometr DL, Knauer, Německo

Automatický semi-mikroosmometr K 7400, Knauer, Německo

Elektronické váhy Kern ABS/ABJ, 120-4M, d=0,1mg, Kern & Sohn GmbH, Německo

Elektronické váhy Acculab Atilon ATL-4202-V, d=0,01g, Sartorius Group, Německo

Mikropipeta Eppendorf Research 20-200µl

Ultrazvuková lázeň RK 106 Bandelin Sonorex, Německo

7.3 Použité metody

7.3.1 Příprava roztoků

Připravila jsem roztoky mléčnanu sodného a chloridu sodného a jejich směsi v molální a molární koncentraci. Připravené roztoky jsem použila k měření hustoty a osmolality.

Příprava molálních roztoků

Koncentrace molálních roztoků je uváděna v jednotkách mol/kg. Podle požadované molální koncentrace jsem si vypočítala jednotlivé navážky mléčnanu sodného (NaL) a přepočítala na odpovídající množství roztoku mléčnanu sodného. Používala jsem

roztok o obsahu 60,61% mléčnanu sodného. Vypočítané množství roztoku mléčnanu sodného jsem si navážila na analytických vahách s přesností na 0,1 mg a rozpustila v 1000,0 g ultračisté vody, navážené s přesností na 0,01 g. Roztok mléčnanu sodného jsem kvantitativně převedla do odměrné baňky a řádně promísila.

Podobně jsem postupovala při přípravě roztoků chloridu sodného (NaCl) v koncentraci 140 a 160 mmol/kg.

Příprava molárních roztoků

Koncentrace molárních roztoků je uváděna v jednotkách mol/l. Podle požadované molární koncentrace jsem si vypočítala jednotlivé navážky mléčnanu sodného a přepočítala na odpovídající množství roztoku mléčnanu sodného. Ultračistou vodu jsem si vytemperovala na teplotu $20^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kvantitativně jsem převedla roztok mléčnanu sodného do odměrné baňky a pomocí pipety doplnila na objem 1,0 litr.

Podobně jsem postupovala při přípravě roztoků chloridu sodného v koncentraci 140 a 160 mmol/l.

Příprava izotonických směsí roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného

Zjistila jsem izotonickou koncentraci pro chlorid sodný (9 % roztok, 154 mmol/kg resp. mmol/l) a pro mléčnan sodný (1,72 % roztok, 153,5 mmol/kg resp. mmol/l).³ Spočítala jsem si navážky na přípravu izotonických roztoků a jejich směsí.

Při přípravě roztoků jsem si zvláště navážila požadované množství chloridu sodného a mléčnanu sodného s přesností na 0,1 mg. Navážky obou složek jsem kvantitativně převedla do odměrné baňky. Postup přípravy molárních a molárních roztoků je popsán výše.

V tab. 3 jsou vysvětleny kódy jednotlivých roztoků směsí a blíže specifikováno složení jednotlivých roztoků směsí.

Tab. 3: Složení směsí roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného

Kód	obsah (%)		M ₀ (g/kg resp. g/l)		látková koncentrace (mmol/kg resp. mmol/l)	
	NaCl	NaL	NaCl	NaL	NaCl	NaL
0/1	-	100,0	-	28,3782	-	153,5
1/5	20,1	79,9	1,8000	22,7025	30,8	122,8
1/3	33,4	66,6	3,0000	18,9188	51,3	102,3
2/5	40,1	59,9	3,6000	17,0269	61,6	92,1
1/2	50,1	49,9	4,5000	14,1891	77,0	76,7
3/5	60,1	39,9	5,4000	11,3513	92,4	61,4
2/3	66,7	33,3	6,0000	9,4594	102,7	51,2
4/5	80,1	19,9	7,2000	5,6756	123,2	30,7
1/0	100,0	-	9,0000	-	154,0	-

7.3.2 Měření hustoty

Hustoměr jsem zapnula a nechala cca 15 minut stabilizovat. Do bočního vstupu jsem nasadila injekční stříkačku s odpěněnou ultračistou vodou. Měřicí trubici jsem propláchla touto vodou a zkontrolovala, zda je měřicí cela naplněná vzorkem bez bublin. Provedla jsem kontrolní měření a porovnala změřenou hustotu vody s požadovanou hodnotou.

Nastavila jsem si měření hustoty a teplotu, při které má být hustota jednotlivých roztoků měřena. Do injekční stříkačky jsem natáhla předem připravené roztoky a zasunula ji do bočního vstupu přístroje. Roztokem jsem promyla měřicí trubici a zkontrolovala, zda nejsou v měřicí cele žádné bubliny vzduchu. Změřila jsem vzorek. Zaznamenala jsem si naměřené hodnoty hustoty h (g/cm³) a relativní hustoty rh (bezrozměrná). Do měřicí cely jsem nastříkla nový vzorek roztoku. U každého roztoku jsem provedla pět měření a vypočítala průměry těchto hodnot.

Při změně roztoku jsem pokaždé důkladně propláchla měřicí celu novým roztokem. Po skončení měření vzorků jsem měřicí trubici propláchla ultračistou vodou a

pomocí injekční stříkačky naplněné vzduchem profoukla a odstranila kapalinu. Dokonalého vysušení se dosáhlo připojením hadičky ventilátoru.

Výsledky měření hustoty pro směsi roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného jsou shrnuty v tab. 4 pro molální roztoky, v tab. 5 pro molární roztoky.

7.3.3 Měření osmolality

K měření osmolality jsem používala automatický osmometr. Po zapnutí jsem nechala přístroj cca 5 minut stabilizovat. Nejprve jsem pomocí vzorku ultračisté vody a standardu nastavila na přístroji hodnoty 0 mosmol/kg a 400 mosmol/kg. Měřicí zkumavku jsem mikropipetou naplnila na přesný objem 0,15 ml vody. Zkontrolovala jsem, zda vzorek neobsahuje bubliny a zda je hladina vodorovná. Provedla jsem kalibraci na hodnotu 0 mosmol/kg. Stejný postup jsem aplikovala na vzorek standardu NaCl (12,684 g NaCl/ 1 kg vody) pro nastavení hodnoty 400 mosmol/kg.⁸ Poté jsem pomocí roztoků chloridu sodného v rozsahu osmolality 100-700 mosmol/kg provedla kalibraci přístroje v souladu s pokyny ČL 2009, D 2012.⁸ Z naměřených hodnot jsem si sestrojila kalibrační křivku a kalibrační rovnici.

$$y_1 = 0,978595 \cdot x_1 + 3,116667 \quad (15)$$

$$y_2 = 0,979976 \cdot x_2 + 3,233333 \quad (16)$$

$$y_3 = 1,051024 \cdot x_3 + 6,383333 \quad (17)$$

kde y vyjadřuje naměřenou hodnotu osmolality (mosmol/kg) a x je skutečná hodnota osmolality (mosmol/kg).

K vlastnímu měření jsem používala roztoky připravené v požadované molární a molální koncentraci. Z každého vzorku jsem odměřila objem 0,15 ml a naplnila jím měřicí zkumavku. Po změření vzorku jsem roztok ve zkumavce promíchala pomocí vibrátoru a měření opakovala.

Po skončení měření jsem termistor i zkumavku opláchla vodou a osušila. Každý vzorek jsem měřila nejméně pětkrát a z naměřených hodnot spočítala průměrnou hodnotu naměřené osmolality. Pomocí kalibrační rovnice jsem z naměřených hodnot spočítala skutečnou osmolalitu m_{os} . Výsledky měření jsou uvedeny v tab. 13-16.

7.4 Zpracování výsledků

7.4.1 Převody koncentrací

Převod molality na molaritu

Při převodu molality m na molaritu c se vychází z molality roztoku m (mmol/kg), navážky látky M_0 (g) a hmotnosti použité vody M_v (g), která byla vždy 1000,0 g. Hmotnost roztoku M_m (g) jsem získala sečtením navážky látky M_0 a hmotnosti vody M_v . Pro výpočet molarity c (mmol/l) bylo nutné určit objem roztoku V_m (ml) jako podíl hmotnosti roztoku M_m a experimentálně změřené hustoty roztoku h_m (g/ml) při 20°C. Molaritu c (mmol/l) jsem získala jako podíl molality m a objemu roztoku V_m v litrech.^{9, 10}

$$c = \frac{m}{V_m} \quad (18)$$

Data potřebná pro převod molality na molaritu připravovaných molálních roztoků jsou uvedena v tab. 6 pro mléčnan sodný a v tab. 8 pro směsi roztoku mléčnanu sodného a chloridu sodného.

Převod molarity na molalitu

K převodu molarity c (mmol/l) na molalitu m (mmol/kg) se využívá převodní faktor f , který se získá odečtením navážky látky M_0 (g) od experimentálně změřené hustoty roztoku h_c při 20°C (g/ml).^{5, 9, 10}

$$f = h_c - M_0 \quad (19)$$

Molalita m (mmol/kg) se vypočítá jako podíl molarity c (mmol/l) a převodního faktoru f .^{9, 10}

$$m = \frac{c}{f} \quad (20)$$

Data potřebná k převodu molarity na molalitu jsou shrnuta v tab. 7 pro mléčnan sodný a v tab. 9 pro směsi roztoku mléčnanu sodného a chloridu sodného.

7.4.2 Odhad molálního objemu látky

Molální objem látky V_{mol} (ml/mol) je hodnota vyjadřující změnu objemu roztoku po přidání jednoho molu látky. Lze ho vypočítat z poměru objemu rozpuštěné látky V_0 (ml) a molarity c nebo molality m (mol/l, resp. mol/kg) roztoku.

Objem rozpuštěné látky V_0 spočítáme jako rozdíl celkového objemu roztoku, tj. V_m pro molální roztoky nebo V_c pro molární roztoky, a objemu vody v roztoku V_v . Výpočet objemu vody se liší v závislosti na tom, zda se jedná o roztok molální nebo molární.

Odhad V_{mol} pro molální roztoky

Objem vody pro molální roztoky jsem spočítala jako podíl hmotnosti vody M_v , která byla vždy 1000,0 g, a hustoty vody h_v při 20°C ($h_v = 0,9982$ g/ml).¹⁸

$$V_v = \frac{M_v}{h_v} \quad (21)$$

Objem vody molálních roztoků byl tedy vždy stejný ($V_v = 1001,8$ ml). Výpočet molálního objemu V_{mol} (ml/mol) pro molální roztoky je pak dán vztahem:

$$V_{mol} = \frac{V_m - \frac{M_v}{h_v}}{m} \quad (22)$$

Odhad V_{mol} pro molární roztoky

U molárních roztoků bylo nutné hmotnost vody vypočítat jako rozdíl celkové hmotnosti molárního roztoku M_c (g) a navážky látky M_0 (g). Podílem takto zjištěné hmotnosti vody M_v (g) a hustoty vody h_v při 20°C ($h_v = 0,9982$ g/ml) jsem vypočítala objem vody v molárním roztoku.

$$V_v = \frac{M_c - M_0}{h_v} \quad (23)$$

Výpočet molálního objemu V_{mol} (ml/mol) pro molární roztoky je pak dán vztahem:

$$V_{mol} = \frac{V_c - \frac{M_c - M_0}{h_v}}{c} \quad (24)$$

Vypočítané hodnoty molálních objemů jsou uvedeny v tab. 10 pro NaCl a NaL a v tab. 12 pro směsi NaCl a NaL.

Závislost V_{mol} na látkové koncentraci je prezentována na obr. 2 pro NaCl, obr. 3 pro NaL a na obr. 6 pro směsi obou látek v připravovaném poměru.

7.4.3 Odhad měrného specifického objemu látky

Měrný specifický objem látky V_g (ml/g) vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho gramu látky. Lze ho vypočítat obdobným způsobem jako molální objem, ovšem místo látkové koncentrace použijeme navážku látky M_0 (g). Měrný specifický objem V_g (ml/g) tedy vypočítáme z poměru objemu rozpuštěné látky V_0 (ml) a navážky látky M_0 (g).

Objem rozpuštěné látky V_0 se získá odečtením objemu celkového roztoku, tj. V_m nebo V_c , a objemu vody V_v . Výpočet objemu vody pro molální a molární roztoky je popsán výše. Měrný specifický objem molálních roztoků je dán vztahem:

$$V_g = \frac{V_m - \frac{M_v}{h_v}}{M_0} \quad (25)$$

Měrný specifický objem molárních roztoků je dán vztahem:

$$V_g = \frac{V_c - \frac{M_c - M_0}{h_v}}{M_0} \quad (26)$$

Vypočítané hodnoty měrného specifického objemu jsou uvedeny v tab. 11 pro NaCl a NaL a v tab. 12 pro směsi NaCl a NaL.

Závislosti V_g na látkové koncentraci je prezentována na obr. 4 pro NaCl, obr. 5 pro NaL a na obr. 7 pro směsi obou látek v připravovaném poměru.

7.4.4 Výpočet molálního osmotického koeficientu

Molální osmotický koeficient Φ (bezrozměrný) lze vypočítat z rovnice pro teoretickou osmolalitu (6)³ z měřené osmolality m_{os} (mosmol/kg), počtu částic n rozpuštěné látky v roztoku a molality roztoku m (mmol/kg). Hodnoty pro mléčnan sodný jsou zaznamenány v tab. 13 a 14 a pro směs roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného v tab. 15 a 16. Závislost Φ na látkové koncentraci NaL je

zachycena na obr. 9. Obr. 11 dokumentuje závislost Φ na složení směsi roztoku NaCl a NaL.

7.4.5 Odhad osmolarity

Metody odhadu osmolarity c_{os} (mosmol/l) jsou popsány v americkém lékopise USP.³ K odhadu tzv. teoretické osmolarity jsem použila rovnici (7), kde n vyjadřuje počet částic vznikajících při rozpouštění a c molaritu roztoku (mmol/l).

Další možností odhadu osmolarity je využití hodnoty měrného specifického objemu V_g (ml/g) podle rovnice (8). Výpočet vychází z experimentálně určené osmolality m_{os} (mosmol/kg) a hustoty roztoku h_m resp. h_c (g/ml).

Třetí možnost je využít k odhadu osmolality obsah vody (koncentrace vody) v roztoku podle rovnice (9), který získáme odečtením koncentrace rozpuštěné látky C (g/ml) od změřené hustoty h_m resp. h_c (g/ml). Osmolarita je dána součinem změřené osmolality a vypočítané koncentrace vody.

Odhady osmolality jednotlivými metodami jsou prezentovány v tab. 13 a 14 pro mléčnan sodný a v tab. 15 a 16 pro roztoky směsí NaCl a NaL.

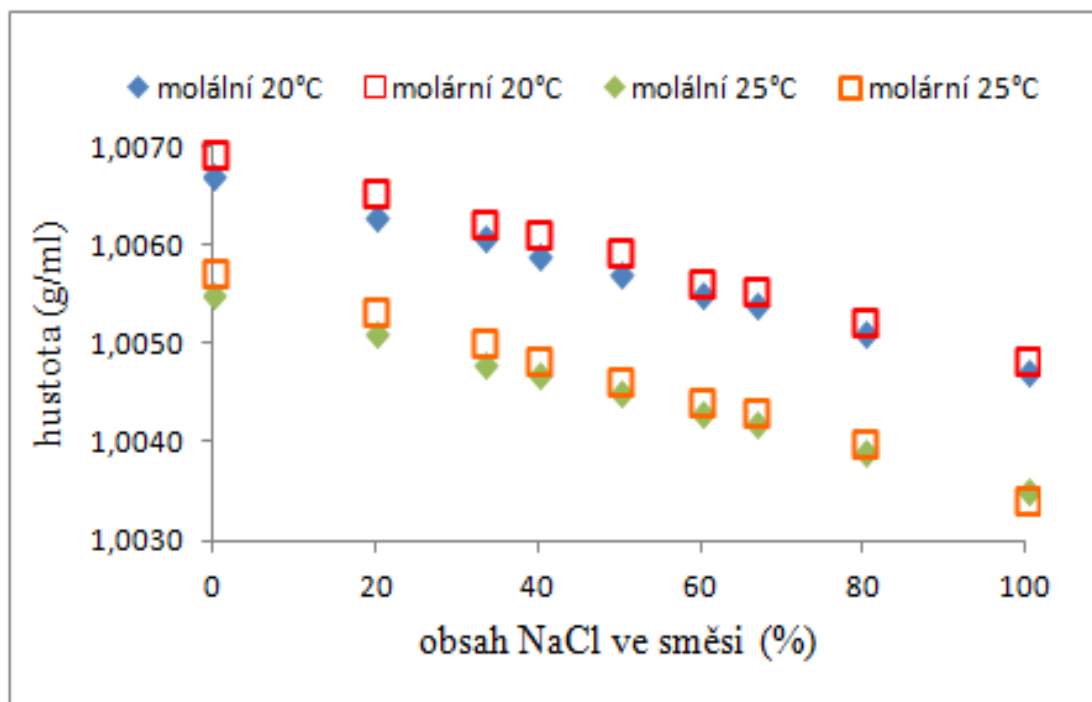
8 Výsledky

Tab. 4: Vliv složení molálních roztoků směsi mléčnanu sodného a chloridu sodného na hustotu při teplotě 20°C a 25°C.

Kód	20°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD·10 ⁻⁵
1/5	1,0062	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	1,0063	4,5
2/5	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	0,0
3/5	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	0,0
4/5	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	0,0
1/3	1,0060	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	4,5
2/3	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	1,0054	0,0
1/2	1,0057	1,0057	1,0057	1,0057	1,0057	1,0057	0,0
25°C							
1/5	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	1,0051	0,0
2/5	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	1,0047	0,0
3/5	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	0,0
4/5	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	1,0039	0,0
1/3	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	0,0
2/3	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	1,0042	0,0
1/2	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	1,0045	0,0

Tab. 5: Vliv složení molárních roztoků směsi mléčnanu sodného a chloridu sodného na hustotu při teplotě 20°C a 25°C.

Kód	20°C						
	1	2	3	4	5	průměr	SD·10 ⁻⁵
1/5	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	1,0065	0,0
2/5	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	1,0061	0,0
3/5	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	1,0056	0,0
4/5	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	1,0052	0,0
1/3	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	1,0062	0,0
2/3	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	1,0055	0,0
1/2	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	1,0059	0,0
25°C							
1/5	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	1,0053	0,0
2/5	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	1,0048	0,0
3/5	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	1,0044	0,0
4/5	1,0040	1,0040	1,0040	1,0040	1,0039	1,0040	4,5
1/3	1,0049	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	1,0050	4,5
2/3	1,0043	1,0043	1,0043	1,0043	1,0042	1,0043	4,5
1/2	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	1,0046	0,0



Obr. 1: Vliv složení směsi roztoku NaCl a NaL a teploty na hustotu roztoků směsi

Tab. 6: Vlastnosti molálních roztoků mléčnanu sodného a data potřebná pro převod molality na molaritu

m (mmol/kg)	M₀ (g)	M_m (g)	h_m (g/ml)	rh_m (g/ml)	V_m (ml)	c (mmol/l)
10	1,8489	1001,8489	0,9989	1,0007	1003,0	10
20	3,6977	1003,6977	0,9993	1,0011	1004,4	20
30	5,5466	1005,5466	1,0000	1,0018	1005,5	30
40	7,3955	1007,3955	1,0005	1,0023	1006,9	40
50	9,2443	1009,2443	1,0012	1,0030	1008,1	50
60	11,0932	1011,0932	1,0016	1,0034	1009,5	59
70	12,9421	1012,9421	1,0023	1,0041	1010,6	69
80	14,7910	1014,7910	1,0027	1,0045	1012,1	79
90	16,6398	1016,6398	1,0033	1,0051	1013,3	89
100	18,4887	1018,4887	1,0038	1,0056	1014,6	99
140	25,8842	1025,8842	1,0060	1,0078	1019,8	137
150	27,7330	1027,7330	1,0066	1,0084	1021,0	147
izotonický	28,3782	1028,3782	1,0067	1,0086	1021,5	150
160	29,5819	1029,5819	1,0071	1,0089	1022,3	157
200	36,9774	1036,9774	1,0092	1,0110	1027,5	195

Tab. 7: Vlastnosti molárních roztoků mléčnanu sodného a data potřebná pro převod molarity na molalitu

c (mmol/l)	M₀ (g)	h_c (g/ml)	rh_c (g/ml)	M_c (g)	V_v (ml)	f	m (mmol/kg)
10	1,8489	0,9989	1,0007	998,9000	998,8	0,9971	10
20	3,6977	0,9994	1,0012	999,4000	997,5	0,9957	20
30	5,5466	1,0001	1,0019	1000,1000	996,3	0,9946	30
40	7,3955	1,0005	1,0023	1000,5000	994,9	0,9931	40
50	9,2443	1,0012	1,0030	1001,2000	993,7	0,9920	50
60	11,0932	1,0016	1,0034	1001,6000	992,3	0,9905	61
70	12,9421	1,0023	1,0041	1002,3000	991,1	0,9894	71
80	14,7910	1,0028	1,0046	1002,8000	989,8	0,9880	81
90	16,6398	1,0034	1,0052	1003,4000	988,5	0,9868	91
100	18,4887	1,0039	1,0057	1003,9000	987,2	0,9854	101
140	25,8842	1,0062	1,0080	1006,2000	982,1	0,9803	143
150	27,7330	1,0067	1,0085	1006,6600	980,7	0,9789	153
izotonický	28,3782	1,0069	1,0087	1006,9000	980,3	0,9785	157
160	29,5819	1,0073	1,0091	1007,3000	979,5	0,9777	164
200	36,9774	1,0096	1,0114	1009,6000	974,4	0,9726	206

Tab. 8: Vlastnosti molálních roztoků směsi mléčnanu sodného a chloridu sodného a data potřebná pro převod molality na molaritu

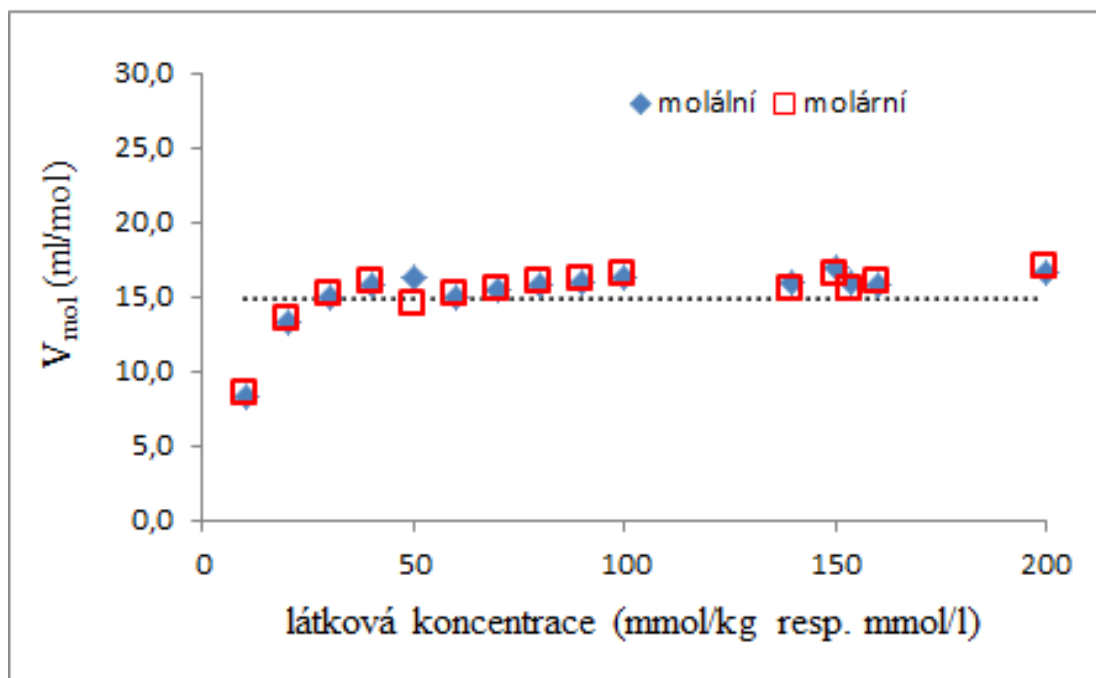
kód	m (mmol/kg)	M_{NaCl} (g)	M_{NaL} (g)	M_m (g)	h_m (g/ml)	rh_m (g/ml)	V_m (ml)	c (mmol/l)
0/1	154	0,0000	28,3782	1028,3782	1,0067	1,0086	1021,5	150
1/5	154	1,8000	22,7025	1024,5025	1,0063	1,0081	1018,1	151
1/3	154	3,0000	18,9188	1021,9188	1,0061	1,0079	1015,7	151
2/5	154	3,6000	17,0269	1020,6269	1,0059	1,0078	1014,6	151
1/2	154	4,5000	14,1891	1018,6891	1,0057	1,0075	1012,9	152
3/5	154	5,4000	11,3513	1016,7513	1,0055	1,0074	1011,2	152
2/3	154	6,0000	9,4594	1015,4594	1,0054	1,0072	1010,0	152
4/5	154	7,2000	5,6756	1012,8756	1,0051	1,0070	1007,7	153
1/0	154	8,9998	0,0000	1008,9998	1,0047	1,0065	1004,3	153

Tab. 9: Vlastnosti molárních roztoků směsi mléčnanu sodného a chloridu sodného a data potřebná pro převod molarity na molalitu

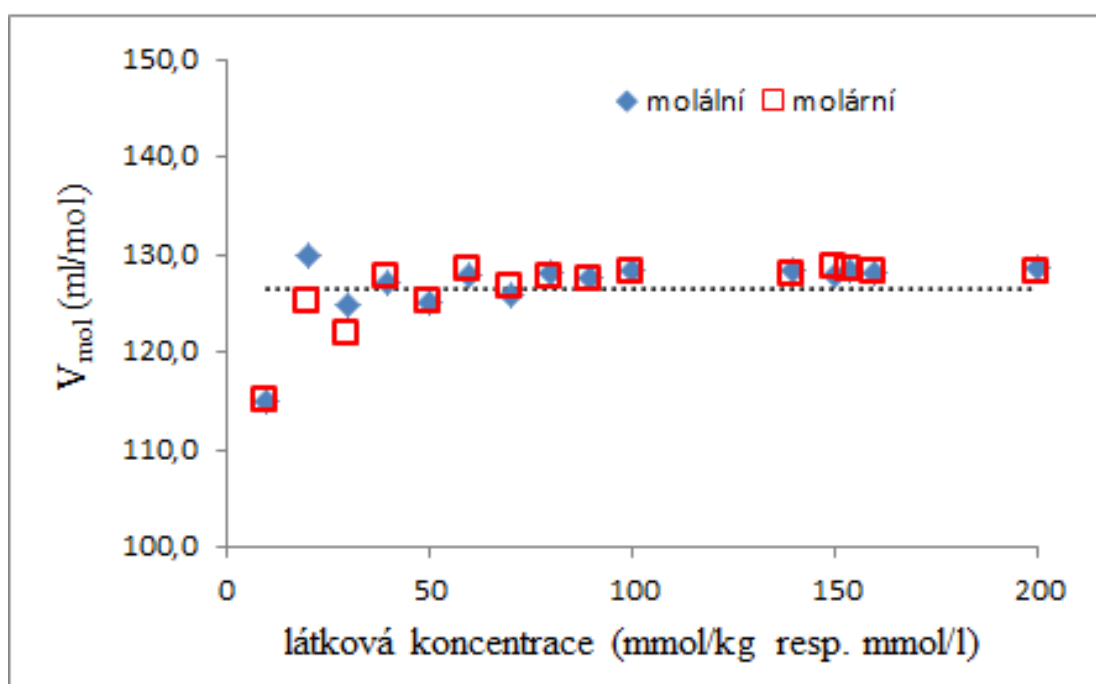
kód	c (mmol/l)	M _{NaCl} (g)	M _{NaL} (g)	h _c (g/ml)	rh _c (g/ml)	M _c (g)	V _v (ml)	f	m (mmol/kg)
0/1	154	0,0000	28,3782	1,0069	1,0087	1006,9000	980,3	0,9785	157
1/5	154	1,8000	22,7025	1,0065	1,0083	1006,5000	983,8	0,9820	156
1/3	154	3,0000	18,9188	1,0062	1,0080	1006,2000	986,1	0,9843	156
2/5	154	3,6000	17,0269	1,0061	1,0079	1006,1000	987,3	0,9855	156
1/2	154	4,5000	14,1891	1,0059	1,0077	1005,9000	989,0	0,9872	156
3/5	154	5,4000	11,3513	1,0056	1,0074	1005,6000	990,6	0,9888	156
2/3	154	6,0000	9,4594	1,0055	1,0073	1005,5000	991,8	0,9900	155
4/5	154	7,2000	5,6756	1,0052	1,0070	1005,2000	994,1	0,9923	155
1/0	154	8,9998	0,0000	1,0048	1,0066	1004,8000	997,6	0,9958	155

Tab. 10: Odhad molálního objemu V_{mol} chloridu sodného a mléčnanu sodného v molálních a molárních roztocích

m resp. c (mmol/kg resp mmol/l)	V_{mol} (ml/mol)			
	NaCl		NaL	
	molální	molární	molální	molární
10	8	8	115	115
20	13	13	130	125
30	15	15	125	122
40	16	16	127	128
50	16	14	125	125
60	15	15	128	128
70	15	16	126	127
80	16	16	128	128
90	16	16	128	127
100	16	16	128	128
140	16	16	128	128
150	17	16	128	129
izotonický	16	16	129	128
160	16	16	128	128
200	17	17	129	128
průměr	15	15	127	126
celkový průměr	15		126,5	



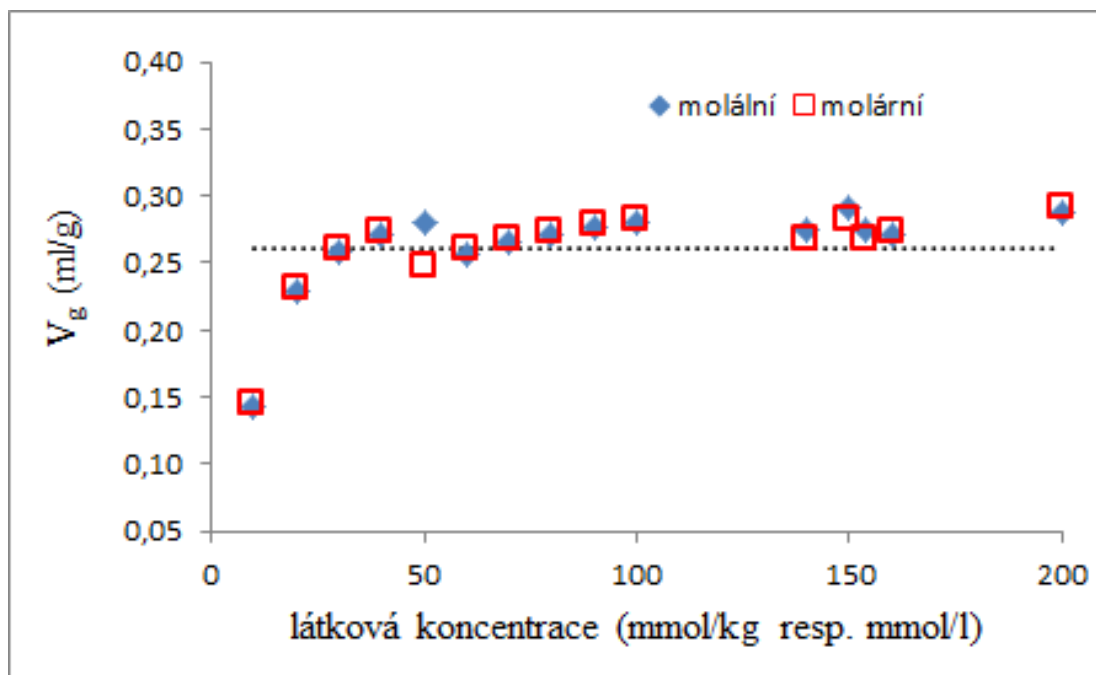
Obr. 2: Vliv látkové koncentrace na molální objem chloridu sodného



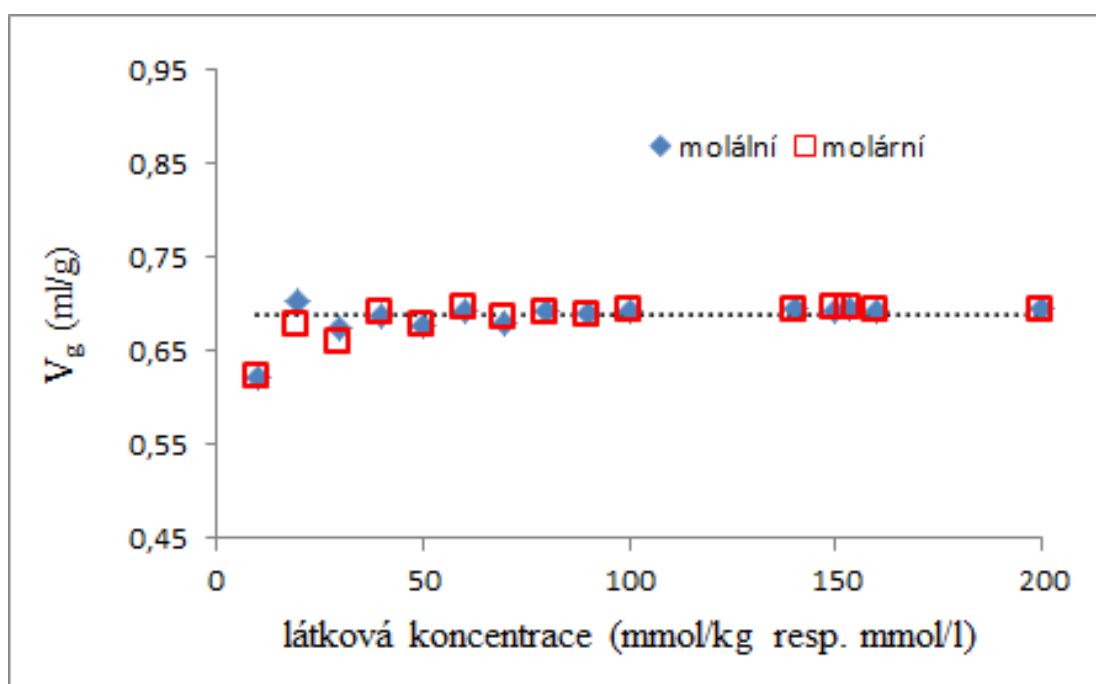
Obr. 3: Vliv látkové koncentrace na molální objem mléčnanu sodného

Tab. 11: Odhad měrného specifického objemu V_g chloridu sodného a mléčnanu sodného v molálních a molárních roztocích

m resp. c (mmol/kg resp mmol/l)	V_g (ml/g)			
	NaCl		NaL	
	molální	molární	molální	molární
10	0,14	0,14	0,62	0,62
20	0,23	0,23	0,70	0,68
30	0,26	0,26	0,67	0,66
40	0,27	0,27	0,69	0,69
50	0,28	0,25	0,68	0,68
60	0,26	0,26	0,69	0,69
70	0,27	0,27	0,68	0,68
80	0,27	0,27	0,69	0,69
90	0,28	0,28	0,69	0,69
100	0,28	0,28	0,69	0,69
140	0,27	0,27	0,69	0,69
150	0,29	0,28	0,69	0,70
izotonický	0,28	0,27	0,70	0,69
160	0,27	0,27	0,69	0,69
200	0,29	0,29	0,70	0,69
průměr	0,26	0,26	0,70	0,68
celkový průměr	0,26		0,69	



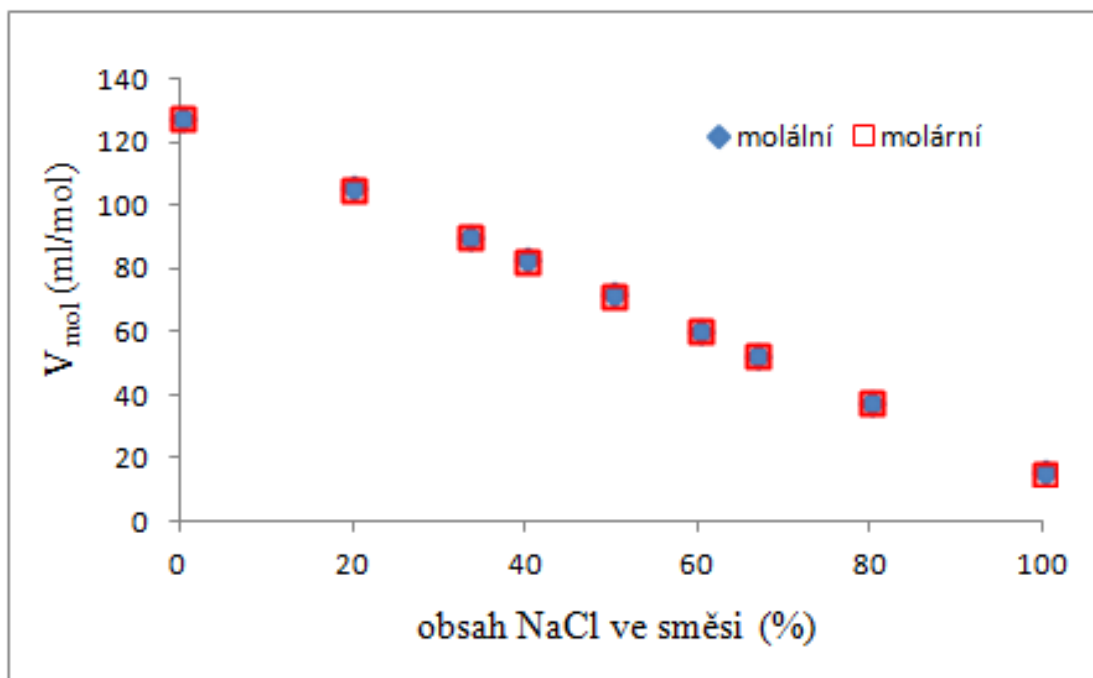
Obr. 4: Vliv látkové koncentrace na měrný specifický objem chloridu sodného



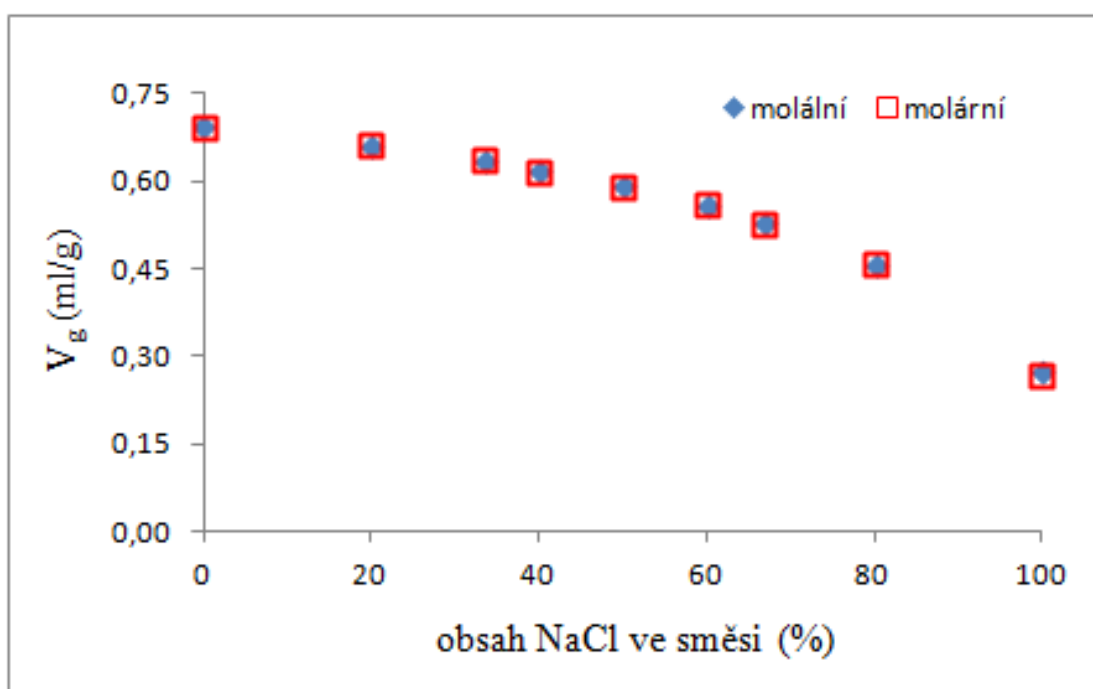
Obr. 5: Vliv látkové koncentrace na měrný specifický objem mléčnanu sodného

Tab. 12: Odhad molálního objemu V_{mol} a měrného specifického objemu V_g chloridu sodného a mléčnanu sodného ve směsi izotonických roztoků

	V_{mol} (ml/mol)		V_g (ml/g)	
označení	molální	molární	molální	molární
0/1	129	128	0,70	0,69
1/5	106	106	0,67	0,66
1/3	91	91	0,64	0,64
2/5	84	83	0,62	0,62
1/2	72	72	0,59	0,59
3/5	61	61	0,56	0,56
2/3	53	53	0,53	0,53
4/5	39	38	0,46	0,46
1/0	16	16	0,28	0,27



Obr. 6: Vliv složení směsí roztoků NaCl a NaL na molální objem



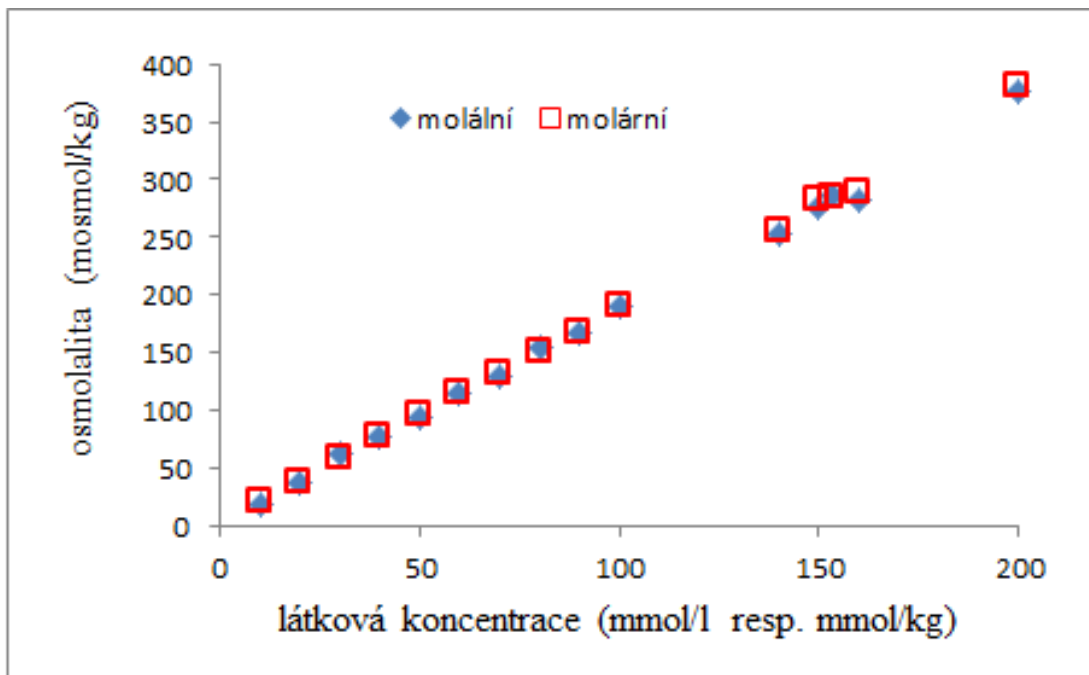
Obr. 7: Vliv složení směsí roztoků NaCl a NaL na měrný specifický objem

Tab. 13: Odhad molálního osmotického koeficientu Φ a osmolarity c_{os} pro mléčnan sodný v molálních roztocích

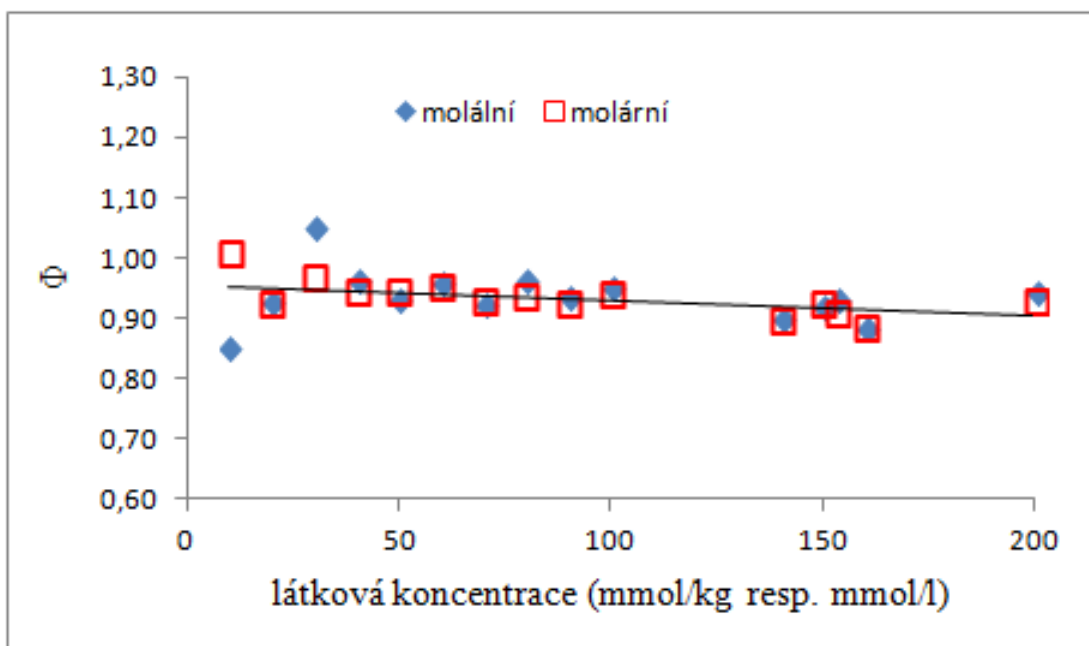
m (mmol/kg)	m_{os} (mosmol/kg)	Φ	c_{os} (mosmol/l)		
			rovnice(7)	rovnice(8)	rovnice(9)
10	17	0,8500	20	17	17
20	37	0,9250	40	37	37
30	63	1,0500	60	63	63
40	77	0,9625	79	77	76
50	93	0,9300	99	93	92
60	115	0,9583	119	114	114
70	129	0,9214	139	128	128
80	154	0,9625	158	153	152
90	168	0,9333	178	167	166
100	190	0,9500	197	188	187
140	252	0,9000	275	249	247
150	276	0,9200	294	273	270
izotonický	286	0,9316	301	282	280
160	283	0,8844	313	279	277
200	377	0,9425	389	371	367

Tab. 14: Odhad molálního osmotického koeficientu Φ a osmolarity c_{os} pro mléčnan sodný v molárních roztocích

c (mmol/l)	m_{os} (mosmol/kg)	Φ	c_{os} (mosmol/l)		
			rovnice(7)	rovnice(8)	rovnice(9)
10	20	1,0056	20	20	20
20	37	0,9210	40	37	37
30	58	0,9670	60	58	58
40	76	0,9434	80	76	75
50	95	0,9431	100	95	94
60	115	0,9492	120	114	114
70	131	0,9242	140	130	129
80	151	0,9324	160	150	149
90	168	0,9206	180	167	166
100	190	0,9361	200	188	187
140	255	0,8931	280	252	250
150	283	0,9236	300	279	277
izotonický	285	0,9080	307	281	279
160	288	0,8803	320	284	282
200	381	0,9264	400	375	371



Obr. 8: Vliv látkové koncentrace na osmolalitu roztoků mléčnanu sodného



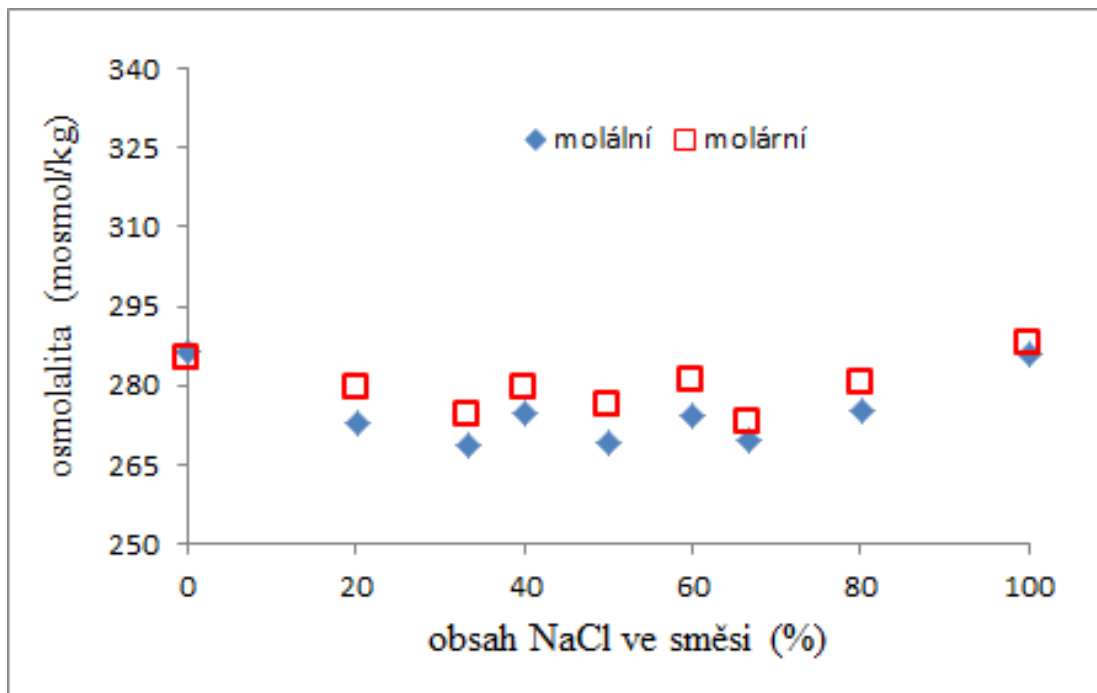
Obr. 9: Vliv látkové koncentrace na molální osmotický koeficient Φ roztoků mléčnanu sodného

Tab. 15: Odhad molálního osmotického koeficientu Φ a osmolarity c_{os} pro molální roztoky směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného

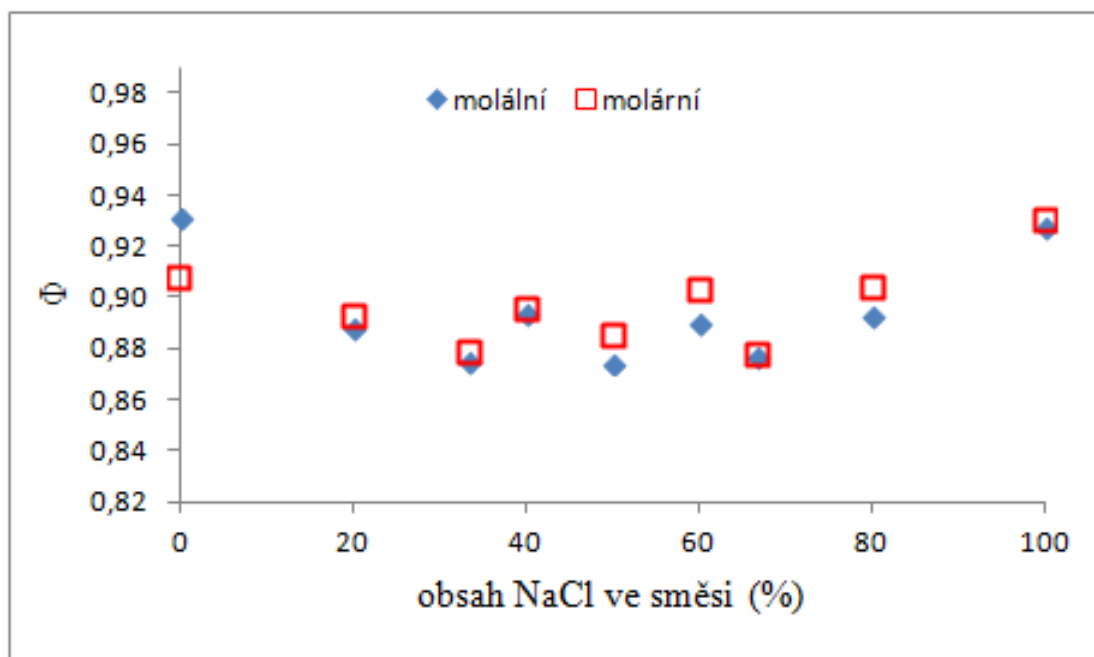
označení	m_{os} (mosmol/kg)	Φ	c_{os} (mosmol/l)		
			rovnice(7)	rovnice(8)	rovnice(9)
0/1	286	0,9316	301	282	280
1/5	273	0,8887	302	270	268
1/3	269	0,8753	303	267	265
2/5	275	0,8946	303	273	271
1/2	269	0,8748	304	268	266
3/5	274	0,8908	304	273	271
2/3	270	0,8776	305	269	267
4/5	275	0,8934	305	275	273
1/0	286	0,9286	307	287	285

Tab. 16: Odhad molálního osmotického koeficientu Φ a osmolarity c_{os} pro molární roztoky směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného

Označení	m_{os} (mosmol/kg)	Φ	c_{os} (mosmol/l)		
			rovnice(7)	rovnice(8)	rovnice(9)
0/1	285	0,9080	307	281	279
1/5	279	0,8934	307	277	274
1/3	274	0,8788	307	272	270
2/5	279	0,8959	307	278	275
1/2	276	0,8860	307	275	272
3/5	281	0,9035	308	280	278
2/3	273	0,8777	308	272	270
4/5	280	0,9043	308	280	278
1/0	288	0,9311	308	289	287



Obr. 10: Vliv složení směsi roztoku NaCl a NaL na osmolalitu směsi



Obr. 11: Vliv složení směsi roztoku NaCl a NaL na molální osmotický koeficient Φ

9 Diskuse

Osmotický tlak je dán celkovým počtem částic rozpuštěné látky v roztoku. Je tedy závislý na jeho koncentraci. Koncentraci roztoků můžeme vyjádřit jako látkovou koncentraci molální m (molalita, mol/kg), vztažená na hmotnost rozpouštědla, nebo koncentraci molární c (molarita, mol/l), vyjádřená na objem roztoku. Osmotický efekt rozpuštěných částic v roztoku lze podobně vyjádřit osmolalitou m_{os} (osmol/kg) nebo osmolaritou c_{os} (osmol/l).⁴ U infuzních roztoků je z hlediska objemové aplikace výhodnější označení osmolaritou c_{os} . Předpokládá se, že u roztoků nízkých koncentrací jsou rozdíly v číselné hodnotě osmolality m_{os} a osmolarity c_{os} zanedbatelné. Ovšem u roztoků vyšších koncentrací je nutný převod mezi jednotlivými osmotickými koncentracemi.²

V této diplomové práci jsem měřila hustotu h (g/ml), relativní hustotu rh (bezrozměrná) a osmolalitu m_{os} (mosmol/kg) roztoků mléčnanu sodného v molální a molární koncentraci v rozmezí 10-200 mmol/kg resp. mmol/l a směsí izotonických roztoků mléčnanu sodného a chloridu sodného v různých poměrech (tab. 3). Průměrné hodnoty hustoty při 20°C jsem využila k převodům molality na molaritu a naopak, převodu osmolality na osmolaritu, odhadu látkového objemu rozpuštěné látky (V_{mol} , V_g).

Příprava roztoků samostatných látek chloridu sodného a mléčnanu sodného v molálních a molárních koncentracích 10-200 mmol/kg resp. mmol/l a dále roztoků jejich izotonických směsí by byla časově náročná. Pro kompletní porovnání vlastností roztoků jednotlivých látek a vlivu mísení izotonických roztoků těchto látek jsem proto částečně využila data z diplomových prací z předchozích let. Roztoky chloridu sodného byly podrobně popsány v diplomové práci Lucie Kmoníčkové.¹⁹ Z této diplomové práce jsem využila výsledky pro molální a molární koncentrace 10-100, 150, 200 mmol/kg resp. mmol/l. Hodnoty hustoty a osmolality izotonického roztoku chloridu sodného jsem převzala z diplomové práce Veroniky Bouallagui.²⁰ Data jsem doplnila vlastními experimentálními výsledky pro molální a molární koncentrace 140 a 160 mmol/kg resp. mmol/l. Z diplomové práce Kateřiny

Baňkové²¹ jsem využila údaje pro hustotu a osmolalitu roztoků mléčnanu sodného v molálních a molárních koncentracích 20, 40, 60, 80, 100 a 200 mmol/kg resp. mmol/l. Pro kompletní posouzení vlivu složení roztoku směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného na hodnoty hustoty a osmolality jsou v tabulkách a obrázcích týkajících se směsí roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného zahrnuty i hodnoty pro izotonické roztoky chloridu sodného a mléčnanu sodného.

Hustotu jsem měřila na automatickém hustoměru při teplotě 20°C a 25°C. Pro každý roztok jsem provedla pět měření a vypočítala průměrnou hodnotu. Průměrné hodnoty hustoty h_m (g/ml) molálních roztoků mléčnanu sodného jsou zahrnuty v tab. 6 a h_c (g/ml) molárních roztoků v tab. 7. Se zvyšující se koncentrací roztoku hustota lineárně rostla; u vyšších koncentrací, tj. nad 100 mmol/kg resp. mmol/l, byla hustota molárního roztoku větší než odpovídajícího roztoku molálního, u nižších koncentrací byly hodnoty hustoty shodné. Molární roztoky se připravují doplněním vody na stále stejný objem, tedy navážka látky M_0 (g) se zvyšovala a objem přidané vody V_v (ml) se postupně zmenšoval. Molární roztoky jsou proto koncentrovanější než roztoky molální.

Hustota roztoků směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného byla ovlivněna složením směsi. Průměrné hodnoty hustoty jsou zahrnuty v tab. 8 a 9. Závislost hustoty na složení směsi, vyjádřený jako procentuální obsah chloridu sodného, a na teplotě je zachycena na obr. 1. Hodnota 0 % odpovídá izotonickému roztoku mléčnanu sodného (153,5 mmol/kg resp. mmol/l), hodnota 100 % značí izotonický roztok chloridu sodného (154 mmol/kg resp. mmol/l). Se zvyšujícím se podílem chloridu sodného ve směsi hustota klesala.

9.1 Převody koncentrací

Znalost hustoty roztoku je nezbytná pro převody koncentrací. K převodům molality m (mmol/kg) na molaritu c (mmol/l) a naopak jsem využila průměrné hodnoty hustoty h_m (g/ml) pro molální roztoky a h_c (g/ml) pro molární roztoky změřené při teplotě 20°C. Podrobný popis postupu je uveden v kapitole 7.4.1 experimentální části.

Molarita c (mmol/l) se získá z podílu molality m (mmol/kg) a objemu roztoku V_m (l)^{9, 10}, který bylo při výpočtu potřeba převést na jednotky shodné s molaritou, tedy litry. Se vzrůstající koncentrací objem molálních roztoků V_m roste a je větší než jeden litr, tudíž číselná hodnota molarity c , která vyjadřuje koncentraci mol/l, je menší než číselná hodnota molality m . Vlastnosti molálních roztoků využitých pro převod molality na molaritu pro roztoky mléčnanu sodného jsou shrnuty v tab. 6. Závislost molarity c na molalitě m pro roztoky mléčnanu sodného v rozmezí koncentrací 0-200 mmol/kg je popsána rovnicí lineární regrese (27) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

$$c = 0,975333 \cdot m + 0,699184 \quad (27)$$

Tato rovnice umožňuje odhad molarity c z molality m roztoku.

Tab. 8 uvádí hodnoty pro molální izotonické směsi roztoku mléčnanu sodného a chloridu sodného. Pro roztoky směsi seřazené směrem k rostoucímu obsahu chloridu sodného ve směsi platí, že objem vody V_v klesá, tudíž vypočítaná hodnota molarity c se zvyšujícím se obsahem chloridu sodného roste.

Pro převod molality m na molaritu c pro roztok směsi NaCl a NaL je rovnice lineární regrese dána vztahem:

$$c = 0,988651 \cdot m - 0,001574 \quad (28)$$

s koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

K převodu molarity c (mmol/l) na **molalitu m** (mmol/kg) je nutné vyjádřit převodní faktor f jako rozdíl změřené hodnoty hustoty roztoku h_c (g/ml) a navážky látky M_0 (g), která se vyjádří pro objem 1 ml. Převodní faktor f určuje obsah vody v roztoku, je tedy považován za vyjádření koncentrace vody v roztoku.^{9,10} Z výsledků vyplynulo, že s rostoucí koncentrací látky hodnota převodního faktoru f klesá. Podílem molarity c a převodního faktoru f jsem vypočítala hodnotu molality m , jejíž číselná hodnota je větší než hodnota odpovídající molarity. Data pro převod molarity c molálních roztoků mléčnanu sodného na molalitu m jsou shrnuta v tab. 7.

Závislost mezi molaritou c a molalitou m roztoků mléčnanu sodného v rozmezí koncentrací 0-200 mmol/l je popsána rovnicí lineární regrese (29) s koeficientem determinace $R^2=0,9999$.

$$m = 1,028369 \cdot c - 0,874857 \quad (29)$$

Pomocí této rovnice je možné odhadnout molalitu ze známé hodnoty molarity.

Tab. 9 shrnuje výsledky pro molární izotonické směsi roztoku mléčnanu sodného a chloridu sodného. S rostoucím obsahem chloridu sodného v roztoku hodnota převodního faktoru f roste, tudíž vypočítaná hodnota molality m klesá. Převod molarity c na molalitu m pro směsi NaCl a NaL je možný s využitím rovnice (30), charakterizované koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

$$m = 1,014638 \cdot c - 0,002456 \quad (30)$$

Rozdíly mezi původními a vypočítanými hodnotami molality a molarity získanými převodem jednotlivých koncentrací roztoků mléčnanu sodného a roztoků směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného jsou ve studovaném rozsahu koncentrace minimální a z praktického pohledu infuzní terapie zanedbatelné.

9.2 Odhad molálního a měrného specifického objemu

Molální objem V_{mol} (ml/mol) látky určuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho molu látky. Odhad V_{mol} vychází z objemu rozpuštěné látky V_0 (g) a látkové koncentrace molálního m nebo molárního c roztoku vyjádřené v molech (mol/kg resp. mol/l).^{9, 10} Pro odhad V_{mol} bylo nutné nejdříve vyjádřit objem vody v roztoku. Postupy výpočtu objemu vody v roztoku se liší a jsou popsány v experimentální části 7.4.2. Molární roztoky jsem připravovala doplněním vody na objem 1 000,0 ml roztoku, neznala jsem tedy přesnou hmotnost ani objem doplněné vody. Při výpočtu objemu vody V_v (ml) u molárních roztoků vycházíme proto z předpokladu aditivity objemu vody a rozpuštěné látky.

Hodnoty molálního objemu V_{mol} látky v roztoku NaCl a v roztoku NaL jsou uvedeny v tab. 10 a pro směsi roztoku NaCl a NaL v tab. 12. Ze zjištěných číselných hodnot se dá odvodit, že molální objem látky závisí na velikosti molekuly látky. U mléčnanu sodného ($M_w = 112,06$ g/mol) byla zjištěna průměrná hodnota molálního objemu $V_{mol} = 126,5$ ml/mol. Je tedy větší než u chloridu sodného ($M_w = 58,44$ g/mol), kde $V_{mol} = 15$ ml/mol. Byla popsána nelineární závislost V_{mol} na molekulové hmotnosti některých látek v parenterálních roztocích.⁹

Závislost molálního objemu na látkové koncentraci je znázorněna na obr. 2 pro chlorid sodný, obr. 3 pro mléčnan sodný. Vzhledem k malým rozdílům lze hodnotu molálního objemu v měřeném koncentračním rozmezí považovat za nezávislou na koncentraci a pro výpočty je možné používat průměrné hodnoty molálního objemu, tj $V_{mol} = 126,5$ ml/mol pro mléčnan sodný a $V_{mol} = 15$ ml/mol pro chlorid sodný. Na obrázku je průměrná hodnota znázorněna vodorovnou přímkou. Rozdíly mezi hodnotami molálního objemu V_{mol} obou látek v molálních a molárních roztocích jsou ve studovaném koncentračním rozmezí zanedbatelné, proto jsem použila celkový průměr V_{mol} . Pokud by však při rozpouštění látky docházelo k výraznější objemové kontrakci látky, byla by hodnota V_{mol} látky v molálním roztoku přesnější, protože nevyžaduje předpoklad aditivity objemu rozpuštěné látky a objemu vody.

U **směsí** roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného je možné určit pouze sumární hodnotu V_{mol} . U směsí roztoku se zvyšujícím se obsahem chloridu sodného a snižujícím se obsahem mléčnanu sodného celkový molální objem V_{mol} nelineárně klesá. Závislost hodnoty V_{mol} na složení roztoku je znázorněna na obr. 7. Z výsledků je zřejmé, že za hodnotu V_{mol} směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného určitě nelze považovat součet průměrných hodnot jednotlivých látek, ale že molální objem je přímo ovlivněn obsahem NaCl a NaL ve směsi. Je tedy zřejmé, že dochází k vzájemným interakcím mezi oběma složkami roztoku povahy silného (NaCl) a slabého (NaL) elektrolytu.

Závislost V_{mol} na složení směsi je vyjádřena pomocí látkové koncentrace chloridu sodného m (mmol/kg) resp. c (mmol/l) v roztoku směsi a je popsána rovnicí kvadratické regrese pro molální (31) a molární (32) roztoky se shodným koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.

$$V_{mol} = 9,13 \cdot 10^{-5} \cdot m^2 - 0,745651 \cdot m + 128,914502 \quad (31)$$

$$V_{mol} = 4,13 \cdot 10^{-5} \cdot c^2 - 0,733666 \cdot m + 127,942637 \quad (32)$$

Měrný specifický objem V_g (ml/g) vyjadřuje změnu objemu roztoku po přidání jednoho gramu látky. Jeho číselná hodnota se zjistí z podílu objemu rozpuštěné látky V_0 (ml) a navážky látky M_0 (g)^{9, 10}, podobně jako molální objem V_{mol} .

Z výsledků měrného specifického objemu V_g látky u roztoků mléčnanu sodného a roztoků chloridu sodného vyplývá, že v daném koncentračním rozmezí jsou rozdíly v hodnotě V_g zanedbatelné. Pro výpočty, např. odhad osmolarity (viz dále), lze proto využít průměrné hodnoty měrného specifického objemu látky, tj. $V_g = 0,26$ ml/g pro chlorid sodný a $V_g = 0,69$ ml/g pro mléčnan sodný. Hodnoty jsou v souladu s odhady uvedenými v literatuře.^{2, 19, 21}

Hodnoty V_g látky u roztoků chloridu sodného a roztoků mléčnanu sodného jsou uvedeny v tab. 11 a znázorněny na obr. 4 a 5. Průměrná hodnota V_g je zde vyznačena vodorovnou přímkou. Rozdíly mezi hodnotami V_g obou látek v molálních a molálních roztocích jsou ve studovaném koncentračním rozmezí minimální, proto je možné využít celkový průměr V_g . Podobně jako u molálního objemu platí, že pokud by při rozpouštění látky docházelo k výraznější objemové kontrakci látky, byla by hodnota V_g látky v molálním roztoku přesnější.

Podobně jako u molálního objemu u **směsí** roztoku NaCl a NaL je možné určit pouze sumární hodnotu měrného specifického objemu V_g . Hodnoty V_g pro směsi NaCl a NaL jsou uvedeny v tab. 12. Výsledný V_g je ovlivněn obsahem jednotlivých složek. Při zvyšujícím se poměru chloridu sodného V_g nelineárně klesá (obr. 7). Obdobně jako u molálního objemu platí, že měrný specifický objem směsi není součtem průměrných hodnot V_g jednotlivých složek.

Na základě experimentálních výsledků jsem závislost měrného specifického objemu V_g na složení směsi vyjádřila pomocí látkové koncentrace chloridu sodného m (mmol/kg) resp. c (mmol/l) ve směsi a popsala rovnicí kvadratické regrese (33) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9907$ pro molální roztoky a rovnicí (34) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9887$ pro roztoky molární.

$$V_g = 1,34 \cdot 10^{-4} \cdot m - 1,75 \cdot 10^{-5} \cdot m^2 + 0,689043 \quad (33)$$

$$V_g = 4,38 \cdot 10^{-4} \cdot c - 1,93 \cdot 10^{-5} \cdot c^2 + 0,676663 \quad (34)$$

9.3 Osmotická koncentrace

U všech připravených roztoků jsem měřila osmolalitu m (mosmol/kg) a pomocí příslušné kalibrační rovnice (15-17) převedla naměřené hodnoty osmolality na hodnoty skutečné osmolality. Vzhledem k poruše přístroje během průběhu měření diplomové práce bylo nutné kalibraci opakovat. Proto jsou v experimentální části (7.3.3) uvedeny tři rovnice, které byly při výpočtu postupně aktuálně používány.

Výsledky měření osmolality m_{os} roztoků mléčnanu sodného jsou uvedeny v tab. 13 a 14. V daném koncentračním rozmezí 10-200 mmol/kg resp. mmol/l nebyly zjištěny žádné zřetelné rozdíly mezi hodnotami osmolality m_{os} molálních a molárních roztoků. Se zvyšující se koncentrací mléčnanu sodného hodnota osmolality m_{os} lineárně roste. Závislost osmolality m_{os} roztoků NaL na látkové koncentraci dokumentuje obr. 8.

Pro **směsi** roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného je závislost osmolality na složení roztoku směsi zobrazena na obr. 10. Přestože všechny roztoky vznikly mísením izotonických roztoků, a jsou tedy také izotonické, zjištěné hodnoty osmolality m_{os} byly nižší, než m_{os} izotonických roztoků samotných látek. Je zřejmé, že dochází k vzájemným interakcím mezi oběma složkami roztoku, které osmotické efekty oslabují.^{5,7} Vliv interakcí mezi jednotlivými částicemi v roztoku a vliv disociace látky je popsán v kapitole 6.1 v teoretické části. Podobné výsledky byly zjištěny i pro izotonické směsi chloridu sodného a glukosy.²⁰

Chlorid sodný je možné považovat za silný elektrolyt, na rozdíl od mléčnanu sodného. V nízkých koncentracích se u silných elektrolytů dá předpokládat větší disociace, než u slabých elektrolytů.⁷ Stupeň disociace ovlivňuje počet částic (iontů) vzniklých při rozpouštění, které bezprostředně ovlivňují hodnotu osmolality. V závislosti na složení směsi NaL a NaCl se hodnoty osmolality pohybovaly mezi 270-281 mosmol/kg.

K popisu interakcí mezi disociovanými částicemi opačného náboje v roztoku se využívá **molální osmotický koeficient** Φ (bezrozměrný), který určuje odchylku od chování ideálního roztoku. K výpočtu molálního osmotického koeficientu Φ jsem

využila rovnici (6) ³ pro výpočet teoretické osmolality m_{os} . U molárních roztoků jsem využila hodnot molality m získaných převodem z molarity c .

Odhady molálního osmotického koeficientu pro roztoky mléčnanu sodného jsou shrnuty v tab. 13 a 14 a zachyceny na obr. 9. Molální osmotický koeficient se s rostoucí koncentrací snižuje. Rozdíly mezi molálními a molárními roztoky jsou v daném rozmezí minimální. U směsí roztoků mléčnanu sodného a chloridu sodného (tab. 15 a 16, obr. 11) závisel Φ na složení roztoku. Bez ohledu, zda se jednalo o molární nebo molální roztok, byla hodnota Φ pro směs vždy nižší, než dílčí hodnoty pro samotné látky. To koresponduje i se závěry z odhadu molálního objemu. Lze uzavřít, že oba elektrolyty se vzájemně ovlivňují, pravděpodobně na základě rozdílného disociačního stupně, kompetice o solvátový obal a interakcemi s molekulami vody ^{5,7} a tyto interakce oslabují osmotické efekty.

Osmolalita m_{os} (mosmol/kg) je vyjádření osmotického tlaku na jednotku hmotnosti rozpouštědla. Parenterální přípravky se však dávkuje objemově, proto je z praktického hlediska výhodnější uvádět hodnotu **osmolarity** c_{os} (mosmol/l). V americkém lékopise USP jsou uvedeny tři metody odhadu osmolarity.³ Podrobnější popis odhadu osmolarity je prezentován v teoretické části v kapitole 6.2.2. Výsledky odhadu osmolarity jednotlivými metodami pro roztoky mléčnanu sodného jsou zaznamenány v tab. 13 a 14, pro směsi roztoku chloridu sodného a mléčnanu sodného v tab. 15 a 16.

Pro odhad tzv. teoretické osmolarity c_{os} (mosmol/l) je potřebné znát molární koncentraci roztoku c (mmol/l) a počet částic n vznikajících během rozpouštění. U molárních roztoků směsi jsem využila hodnoty molarity po převodu z molality v tab. 8. Pro směsi roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného jsem vyjádřila obsah jednotlivých složek v roztoku v molech (tab. 3), vynásobila počtem částic, tedy dvěma, a sečetla. Teoretická osmolarita c_{os} molárních roztoků směsí byla v rozmezí 307 – 308 mosmol/l, u molárních roztoků v rozmezí 301-307 mosmol/l. Teoretická osmolarita se od naměřené osmolality odlišuje nejvíce, protože nebere v úvahu interakce vznikající v roztoku během rozpouštění.⁴

Jiný způsob odhadu osmolarity c_{os} (mosmol/l) využívá měrný specifický objem V_g (ml/g), změřenou osmolalitu m_{os} (mosmol/kg) a změřenou hustotu h_c (g/ml) (rovnice 8).³ Takto odhadnuté hodnoty osmolarity roztoků mléčnanu sodného a směsi mléčnanu sodného a chloridu sodného se ve zkoumaném koncentračním rozmezí od změřené osmolality neliší o více než 6 mosmol. Vyjádření osmolarity c_{os} touto metodou pro dané koncentrační rozmezí lze považovat za velice přesné.

Nejnovější metodou uváděnou v USP je odhad využívající vyjádření koncentrace vody (rovnice 9), která se získá rozdílem hustoty roztoku h_c (g/ml) a koncentrace rozpuštěné látky C (g/ml).³ Osmolaritu c_{os} (mosmol/l) odhadneme z osmolality m_{os} (mosmol/kg) a koncentrace vody (g/ml), která je číselně shodná s převodním faktorem f .^{9,10} Hodnoty osmolarity c_{os} a změřené osmolality m_{os} roztoků směsi chloridu sodného a mléčnanu sodného se nelišily více než 10 mosmol. Stejně jako metodu využívající měrný specifický objem i tento způsob odhadu osmolarity lze pro dané koncentrační rozmezí považovat za velice přesný.

Pro odhad osmolarity c_{os} lze doporučit metodu využívající měrný specifický objem V_g a/nebo metodu využívající vyjádření koncentrace vody. Pro roztoky ve studovaném koncentračním rozmezí jsou rozdíly odhadnuté osmolarity c_{os} oproti změřené osmolalitě m_{os} zanedbatelné.

10 Závěry

Z výsledků této diplomové práce vyplynuly následující závěry:

- 1) Hustota roztoků mléčnanu sodného je v daném koncentračním rozmezí přímo úměrná látkové koncentraci. Molární roztoky mají vyšší hustotu než roztoky molální; v daném koncentračním rozmezí jsou tyto rozdíly zanedbatelné.
Hustota směsí izotonických roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného klesala v řadě se zvyšujícím se podílem chloridu sodného ve směsi.
- 2) S využitím průměrné hustoty při 20°C byly pro vzájemné převody látkových koncentrací studovaných roztoků generovány rovnice lineární regrese (27-30), se shodným koeficientem determinace $R^2 = 0,9999$.
- 3) Osmolalita roztoků mléčnanu sodného je v daném koncentračním rozmezí přímo úměrná látkové koncentraci. Osmolalita směsí izotonických roztoků chloridu sodného a mléčnanu sodného byla nižší, než osmolalita izotonických roztoků samotných látek. Všechny měřené molární roztoky mají vyšší hodnotu osmolality než molální roztoky.
- 4) Byl zjištěn průměrný molální objem $V_{mol} = 15 \text{ ml/mol}$ pro chlorid sodný a $V_{mol} = 126,5 \text{ ml/mol}$ pro mléčnan sodný a průměrný měrný specifický objem $V_g = 0,26 \text{ ml/g}$ pro chlorid sodný a $V_g = 0,69 \text{ ml/g}$ pro mléčnan sodný.
Celkový molální i měrný specifický objem směsi rozpuštěného mléčnanu sodného a chloridu sodného jsou závislé na složení směsi; oba objemy nelineárně klesaly se zvyšujícím se podílem chloridu sodného ve směsi. Závislosti byly popsány rovnicemi kvadratické regrese (31-34) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9887-0,9999$.
- 5) Molální osmotický koeficient je závislý na koncentraci roztoku, s rostoucí koncentrací roztoku mléčnanu sodného se snižuje. Molální osmotický koeficient směsí izotonických roztoků mléčnanu sodného a chloridu sodného byl závislý na složení směsi a vždy nižší než u roztoků samotných látek.

- 6) Odhad osmolarity podle metody USP využívající hodnotu měrného specifického objemu a/nebo koncentrace vody lze ve studovaném koncentračním rozmezí použít k odhadu osmolarity pro roztoky jednotlivých látek i pro roztoky směsí.

11 Použitá literatura

- 1) KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*. 3. vyd., Praha: Galén, 2006. 399 S. ISBN 80-7262-423-7
- 2) TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 2393 s. ISBN 0-7817-4673-6.
- REICH, I., POON, Y. C., SUGITA, T. E.: *Tonicity, osmoticity, osmolality and osmolarity*, s. 246-249.
- 3) UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: *United States Pharmacopoeia 35-National formulary 30*, 35th Ed. 2011, on-line přístup, <785>, *Osmolality and osmolarity*, s. 335-336
- 4) DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37, s. 504-509
- 5) MURTY, B., S., R., KAPOOR, J., N., DELUCA, P., P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1976, 33, s.546-551
- 6) LÁZNÍČKOVÁ, A., KUBÍČEK, V.: *Základy fyzikální chemie*. Praha: Karolinum. 2001. 172 S. ISBN 80-246-0220-2
- 7) ROUBÍK, K.: *Fyzikální chemie pro biomedicínské inženýrství*. Praha: Nakladatelství ČVUT. 2007. ISBN 978-80-01-03788-1
- 8) MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009. Doplněk 2012*, Praha: Grada Publ., CD-ROM
- 9) ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77, s.817-826.
- 10) ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: The relationship between osmolarity and osmolality of infusion solutions of monosacharides. *J. Pharm. Sci & Res.*, 2010, 2, s.545-548.
- 11) B.BRAUN Melsengen Ag: *Souhrn údajů o přípravku- Ringerův roztok Braun*, k 6.2.2013 <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0059358>

-
- 12) ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*, 8th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 0-7817-4612-4. 738 S. *Sterile dosage forms and delivery systems*, s. 443-505
- 13) BAXTER CZECH, spol. s r. o.: *Souhrn údajů o přípravku- Ringerův roztok Viaflo*, k 6.2.2013. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0013441>
- 14) JABOR, A. (ed.): *Vnitřní prostředí*. Praha: Grada, 2008. 530 S. ISBN 978-80-247-1221-5, s. 8
- 15) HEITZ, U., HORNE, M.M. (ed.): *Pocket guide to fluid, electrolyte, and acid-base balance*. 5th Ed. St. Luis, Missouri: Elsevier Mosby, 2005, 362 S. ISBN 978-0-323-02603-1. s. 65
- 16) BAXTER CZECH, spol. s r. o.: *Souhrn údajů o přípravku- Hartmannův roztok Viaflo*, k 6.2.2013. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0013452>
- 17) B.BRAUN Melsengen Ag: *Souhrn údajů o přípravku- Hartmannův roztok Braun BP*, k 6.2.2013 <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0044103>
- 18) KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, A., VONDRA, M., VOŠICKÝ, Z. (eds): *Matematické, fyzikální, chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*, Praha: Fragment, 2007, 287 S., ISBN 078-80-7200-521-5. s. 164
- 19) KMONÍČKOVÁ, L.: *Osmolalita parenterálních přípravků. Chlorid sodný*. Diplomová práce. 2011. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 52 s.
- 20) BOULLAGUI, V.: *Osmolalita parenterálních přípravků. Parenterální směsi I*. Diplomová práce. 2012. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 58 s.
- 21) BAŇKOVÁ, K.: *Osmolalita parenterálních přípravků. Mléčnan sodný*. Diplomová práce. 2011. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 52 s.